

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94102691

※ 申請日期：94.1.28

607K 5/02
※IPC 分類：C07D401/12; C07D215/22;
A61K31/4709; A61K31/47;
A61P31/12

一、發明名稱：(中文/英文)

HCV NS-3 絲胺酸蛋白酶抑制劑

HCV NS-3 SERINE PROTEASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商米迪維艾克提伯拉公司

MEDIVIR AKTIEBOLAG

代表人：(中文/英文)

賴斯 艾德森

ADLERSSON, LAIS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典胡汀吉市那史汀根 7 號

LUNASTIGEN 7, 141 44, HUDDINGE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 愛沙 羅森奎斯特
ROSENQUIST, ASA
2. 費德瑞克 托斯頓森
THORSTENSSON, FREDRIK
3. 帕-歐拉 喬翰森
JOHANSSON, PER-OLA
4. 英吉瑪 卡瓦史東
KVARNSTROM, INGEMAR
5. 巴堤爾 山繆森
SAMUELSSON, BERTIL
6. 翰斯 瓦伯格
WALLBERG, HANS

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 SWEDEN
2. 瑞典 SWEDEN
3. 瑞典 SWEDEN
4. 瑞典 SWEDEN
5. 瑞典 SWEDEN
6. 瑞典 SWEDEN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2004 年 01 月 30 日；0400199-6
2. 瑞典；2004 年 05 月 19 日；0401288-6
3. 瑞典；2004 年 10 月 22 日；0402562-3

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關黃熱病毒HCV之NS3絲胺酸蛋白酶之新穎抑制劑，及其用於治療或預防HCV上之方法。

【先前技術】

HCV之NS3絲胺酸蛋白酶為一種多功能蛋白質，其包含絲胺酸蛋白酶功能部位與RNA解螺旋酶功能部位。蛋白酶輔因子NS4A為一種相當小型蛋白質，係加強絲胺酸蛋白酶活性時絕對必要之物質。NS3絲胺酸蛋白酶係病毒生命循環所必需。以X-光晶體結構分析受質結合位置可知，NS3蛋白酶結合位置較淺顯，容易曝露在溶劑下，因此很難設計小型分子抑制劑。

咸信，已有兩種HCV蛋白酶抑制劑進入臨床試驗，亦即WO 0059929所揭示之Boehringer Ingelheim藥廠BILN-2061與WO 0387092所揭示Vertex' VX-950。文獻上及專利案中亦提出許多類似之擬肽性HCV蛋白酶抑制劑。此等先前技藝上常見之擬肽物在抑制劑之P2位置含有L-脯胺酸衍生物，會與HCV蛋白酶酵素之S2次位置交互作用。BILN-2061中，L-脯胺酸之4-位置經喹啉醚取代，而VX-950之碳環則與L-脯胺酸環稠合。大多數擬月物另於P3位置鍵結L-胺基酸衍生物肽，許多已提出之抑制劑亦另包括延伸至P4、P5與P6之L-胺基酸衍生物。

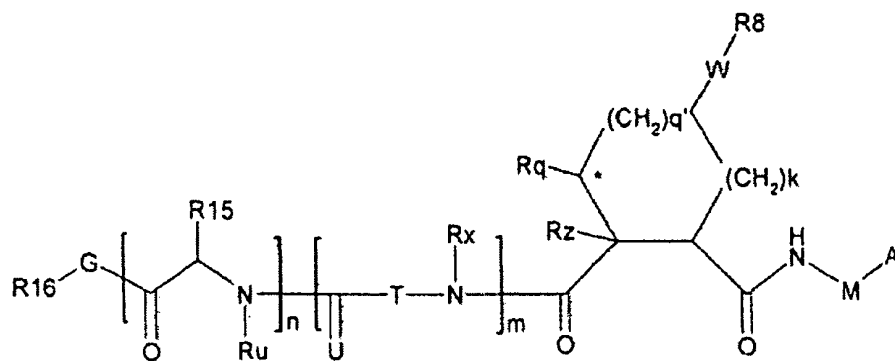
咸了解，持續投與BILN-2061或VX-950時，可選拔出分別對該藥物出現抗藥性之HCV突變株，即所謂之抗藥性突

變株 (drug escape mutants)。此等抗藥性突變株之特徵在於 HCV 蛋白酶基因組之突變，即 D168V、D168Y 與 / 或 A165S。因此 HCV 之治療法類似 HIV 治療法，亦容易產生抗藥性突變株。因此，仍舊需要為選擇治療法卻失敗之患者提供具備不同抗藥性之其他藥物，未來似乎需要多重藥物之組合療法，甚至用於第一線治療。

使用 HIV 藥物，特定言之 HIV 蛋白酶抑制劑之經驗中，特別強調低於最適當之藥物動力學及複雜之投藥療程會因疏忽而迅速產生不適應性。亦即 HIV 療程中各藥物在一天中大多數時間之 24 小時最低峰濃度 (最小血漿濃度) 經常低於 IC_{90} 或 ED_{90} 閾值。因此藥物設計上之嚴格挑戰為必需 24 小時低峰值至少達 IC_{50} ，更實際為 IC_{90} 或 ED_{90} ，以減緩發展出抗藥性突變株，並達到所需之藥物動力學與藥物代謝作用，來達成此低峰值。先前技藝之 HCV 蛋白酶抑制劑之強力擬肽物性質在天然組態中具有多重肽鍵，在藥物動力學上形成有效投藥療程之障礙。

【發明內容】

根據本發明第一方面提供一種式 VI 化合物：



VI

其中

A 為 $C(=O)OR^1$ 、 $C(=O)NHSO_2R^2$ 、 $C(=O)NHR^3$ 或 $CR^4R^{4'}$ ，其中；

R^1 為 氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

R^2 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

R^3 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基、
- OC_1 - C_6 烷基、- OC_0 - C_3 烷基碳環基、- OC_0 - C_3 烷基雜環基；

R^4 為 鹵基、胺基或 OH；或 R^4 與 $R^{4'}$ 共同形成 $=O$ ；

$R^{4'}$ 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

其中 R^2 、 R^3 、與 $R^{4'}$ 分別可視需要經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基、 $NH_2C(=O)-$ 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)pRb$ 、 $Y-S(=O)pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 與 $Y-NRaC(=O)ORb$ ；

Y 分別獨立為一鍵結或 C_1 - C_3 伸烷基；

Ra 分別獨立為 H 或 C_1 - C_3 烷基；

Rb 分別獨立為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基或 C_0 - C_3 烷基雜環基；

p 分別獨立為 1 或 2；

M 為 $CR^7R^{7'}$ 或 NRu ；

Ru 為 H 或 C_1 - C_3 烷基；

R^7 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基 C_3 - C_7 環烷基或 C_2 - C_6 烯基 (其中任一者可視需要經 1-3 個鹵原子取代)，或胺基、-SH 或 C_0 - C_3

羧基、醯胺基；

R_x 為 H 或 C_1-C_5 烷基；或 R_x 為 J；

T 為 $-CHR^{11}-$ 或 $-NR_d-$ ，其中 R_d 為 H、 C_1-C_5 烷基；或 R_d 為 J；

R^{11} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基，其中任一者可經鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 NH_2CO- 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)_pRb$ 、 $Y-S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 、 $Y-NRaC(=O)ORb$ 取代；或 R^{11} 為 J；

J 若存在時，為單一 3 至 10 員飽和或部份不飽和伸烷基鏈，其係自 $R^7/R^{7'}$ 環烷基延伸或自 R^7 所附接之碳原子延伸至 R_d 、 R_j 、 R_x 、 R_y 或 R^{11} 中之一，形成大環，該鏈中可視需要穿插 1 至 3 個分別獨立選自： $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{12}-$ 中之雜原子，其鏈中 0 至 3 個碳原子可視需要經 R^{14} 取代；其中：

R^{12} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 $C(=O)R^{13}$ ；

R^{13} 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基；

R^{14} 分別獨立選自下列各物組成之群中：H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基、鹵基、胺基、氧代基、硫代基與 C_1-C_6 硫烷基；

m 為 0 或 1；n 為 0 或 1；

U 為 $=O$ 或不存在；

R^{15} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基，其中任一者可經鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 NH_2CO- 、

Y-NRaRb、Y-O-Rb、Y-C(=O)Rb、Y-(C=O)NRaRb、Y-NRaC(=O)Rb、Y-NHS(=O)_pRb、Y-S(=O)_pRb、Y-S(=O)_pNRaRb、Y-C(=O)ORb、Y-NRaC(=O)ORb取代；

G為-O-、-NR_y-、-NR_jNR_j-；

R_y為H、C₁-C₃烷基；或R_y為J；

其中一個R_j為H，另一個R_j為H或J；

R¹⁶為H；或R¹⁶為C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基碳環基、C₀-C₃烷基雜環基，其中任一者可經鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基碳環基、C₀-C₃烷基雜環基、NH₂CO-、Y-NRaRb、Y-O-Rb、Y-C(=O)Rb、Y-(C=O)NRaRb、Y-NRaC(=O)Rb、Y-NHSOpRb、Y-S(=O)_pRb、Y-S(=O)_pNRaRb、Y-C(=O)ORb、Y-NRaC(=O)ORb取代；

或其醫藥上可接受之鹽類或前藥。

在不希望受到任何理論或特定代號之試驗性結合模式之限制下，本文觀念上所使用之P1、P2、P3與P4僅供方便說明，且具有其習知之定義，如說明於Schechter & Berger, (1976) Biochem Biophys Res Comm 27 157-162，且代表彼等咸信可分別填入S1、S2、S3與S4次位置之抑制劑部份，其中S1鄰接裂解位置，S4遠離裂解位置。不論其結合模式，式VI所定義之成分均在本發明範圍內。例如：封端基團R¹⁶-G可能與S3與S4次位置交互作用，尤其當m與/或n為0時。

本發明之各種不同具體實施例可由R¹⁶-G-P4-P3-P2-P1代表，其中P3與/或P4可能不存在。P1、P3與P4分別代表由天

然或非天然胺基酸之衍生物所構成之構築成份，P2為經取代之碳環殘基，G-R¹⁶為封端基團。該等構築成份主要利用醯胺鍵共同連結，使本發明化合物中P2構築成份兩邊之醯胺鍵互呈反向。

本發明另一方面包括一種醫藥組合物，其包含如上述定義之本發明化合物與其醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明化合物與組合物可用於醫學上治療或預防人類之HCV感染。因此，本發明另一方面為如上述定義之化合物於醫療法上之用途，如：用於製造供預防或治療人類或動物之黃熱病毒感染之醫藥。黃熱病毒實例包括BVDV、登革熱病毒，尤指HCV。

本發明化合物中，連接P2與P3之醯胺鍵係與連接P1與P2之醯胺鍵方向相反，亦即分別在P2主幹兩端之胺基酸衍生物P1與P3均利用其胺基官能基，分別與P2主幹上兩端之酸根偶合。此表示P3與P4之側鏈(包括與S3或S4交互反應之R¹⁶封端基團)之取向與天然肽受質相反。反向之P3與P4胺基酸之另一種結果為此等胺基酸之側鏈相對於天然肽受質向外移位一個原子。

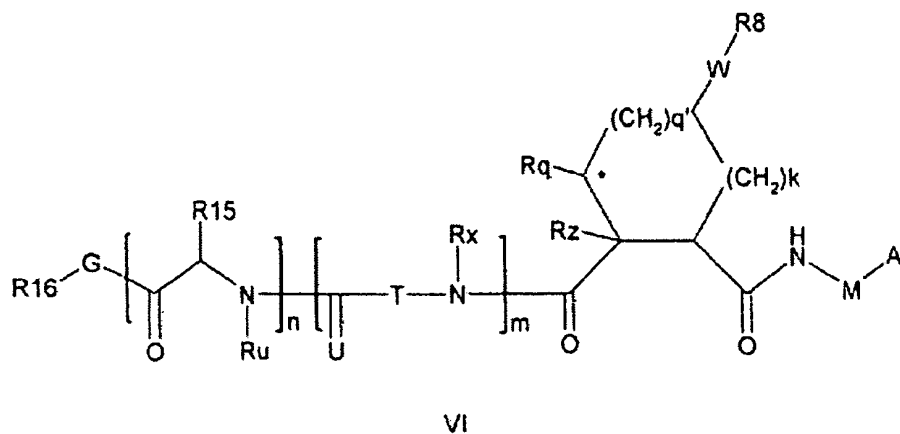
P3與P4側鏈取向方面之變化方式應有利於非天然D立體化學性，使P3與/或P4與/或R¹⁶基團(例如：側鏈)嵌入凹袋內。事實上，此等化合物典型地呈高活性，且在本發明範圍內。然而，已驚人地發現，儘管各側鏈部份必需呈不同於天然肽受質之角度進入S3或S4凹袋內，但即使在P3與/或P4帶有L-胺基酸側鏈之本發明化合物亦具有良好活性。

因此，在 R^{11} 與/或 R^{15} 之L-立體化學性與/或在 R^{16} 擬似L立體化學性之相應組態均代表本發明之有利方面。

進入S3與/或S4凹袋之不同角度亦涉及本發明化合物避免先前技藝HCV蛋白酶抑制劑(其均具有天然或非天然L-胺基酸殘基習知之肽主幹)所出現抗性型態之能力。在抗病毒療法之選擇壓力下會迅速產生抗藥性突變株之惡明昭彰之HIV逆轉錄酶中，HCV之依賴RNA之RNA聚合酶NS5A具有極差之校讀能力。此表示HCV聚合酶有高度出錯率，因此當長期投與HCV抗病毒劑時，很可能出現抗性。甚至在開始之前，以肽主幹為主之BILN 2061(但呈大環化)及在P3與P4具有線性肽主幹之Vertex' NS3蛋白酶抑制劑VX-950會在NS3蛋白酶之位置155、156或168上迅速出現抗性突變(Lin等人之J Biol Chem 2004 279(17):17808-17)。

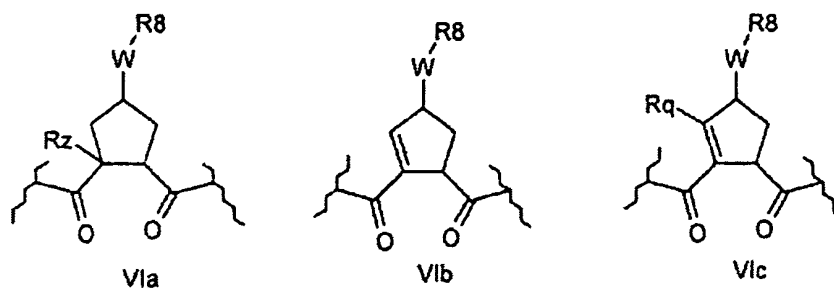
較佳之本發明化合物包含彼等其中P1代表胍衍生物者，亦即M為NRu，其中Ru主要為H或 C_1 - C_3 烷基。其中M為 $CR^7R^{7'}$ 之化合物構成另一個較佳之本發明方面。

式VI中M為 $CR^7R^{7'}$ 之較佳具體實施例包括式VIA：



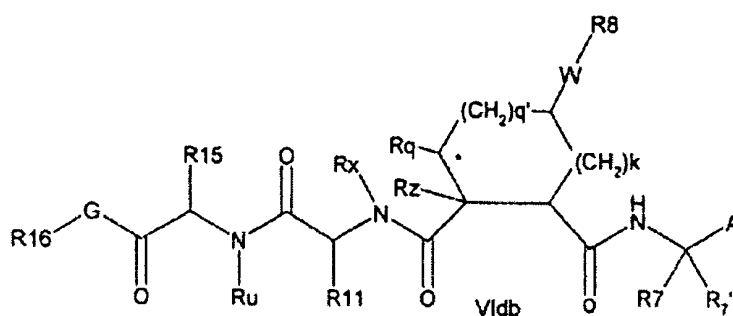
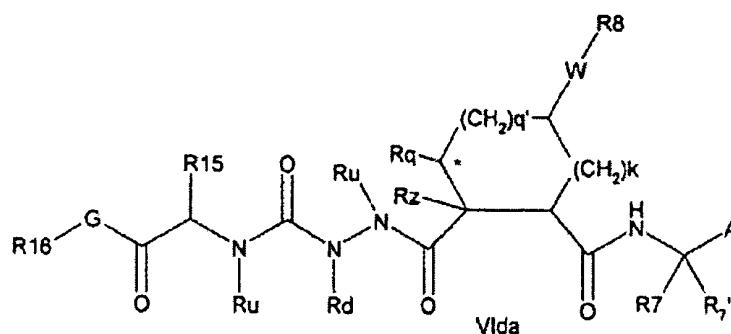
式VI中 q' 與 k 之較佳定義包括1:1、1:2、1:3、2:2、2:3，更

佳為 0:2 與 0:0；最佳為 0:1，其中較佳化合物如下列一種部份結構：



尤指其中 R_z 為 H 或 R_q 為 H 或甲基。

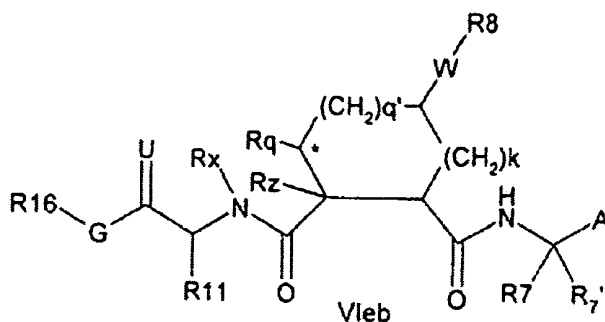
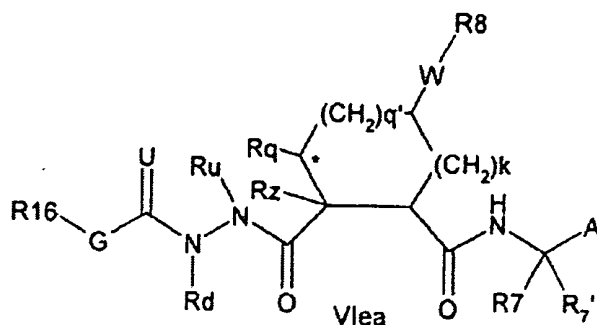
本發明化合物可包含 P3 與 P4 兩個官能基，亦即 m 與 n 分別為 1。式 VI 中同時包含 P3 與 P4 官能基之有利之具體實施例包括下列式 VI_{da}-VI_{db}：



另一項具體實施例包括結構式相應於 VI_{da} 與 VI_{db} 者，其中 M 為 NR_u 。

本發明化合物之另一項組態包含 P3，但沒有 P4 官能基，亦即 m 為 1 與 n 為零。式 VI 中包含 P3，但沒有 P4 官能基之利

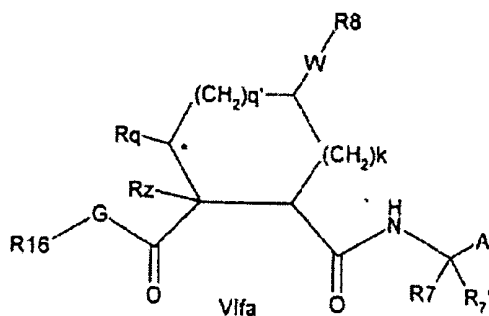
之具體實施例包括下列式 VIea-VIeb：



另一項具體實施例包括相應於 VIea 與 VIeb 之結構式，其中 M 為 NRu。

本發明化合物之另一項組態包括彼等其中 m 與 n 為零者，因此基團 R¹⁶-G 鄰接 P2，但如上述，封端基團 R¹⁶-G 可能優先與 S3 與 / 或 S4 交互作用。

式 VI 中 m 與 n 為零之有利之具體實施例包括下列式 VIfa：

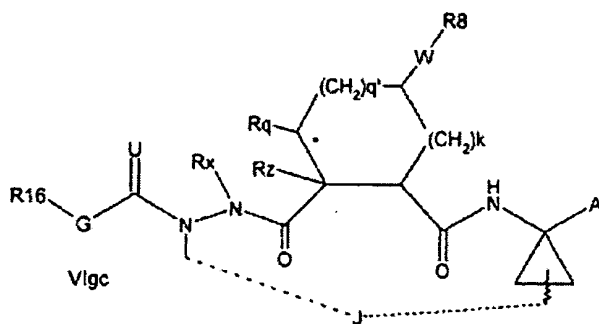
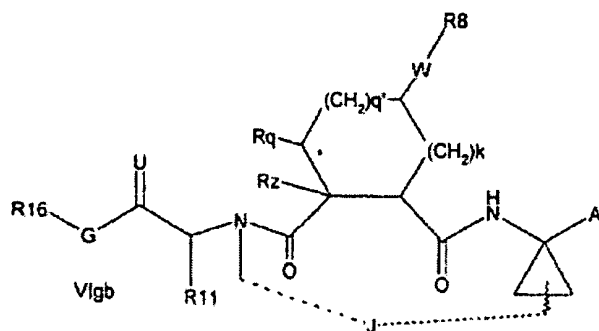
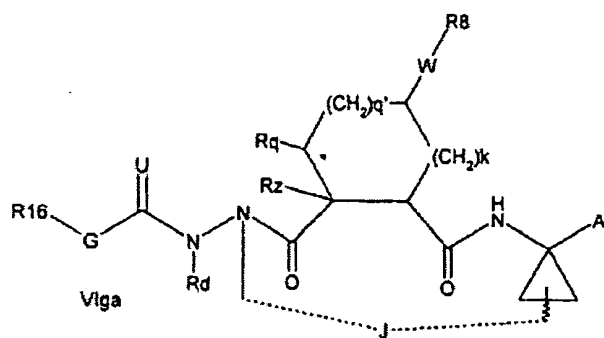


另一項具體實施例包括相應於 VIfa 之結構式，其中 M 為 NRu。

本發明化合物可包括如上述之線性分子。或者，其中 R⁷

與 $R^{7'}$ 共同形成螺環烷基，如：螺環丙基之具體實施例中，本發明化合物之組態可呈大環，其中鏈結基團J延伸在式VI之 R_j 、 R_x 、 R_y 、 R_d 或 R^{11} 中之一之間。或者，大環J可自 R^7 之相鄰碳原子延伸至 R_j 、 R_x 、 R_y 、 R_d 或 R_u 中之一。

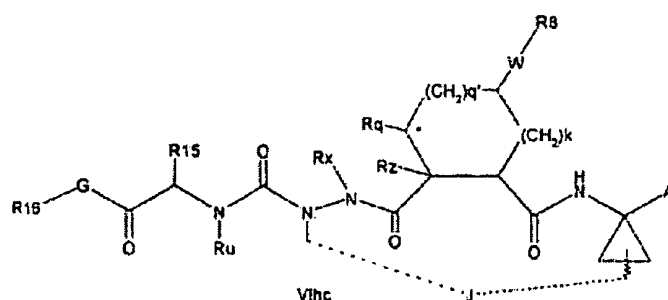
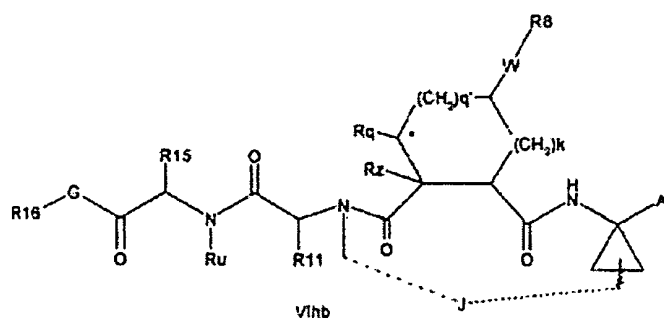
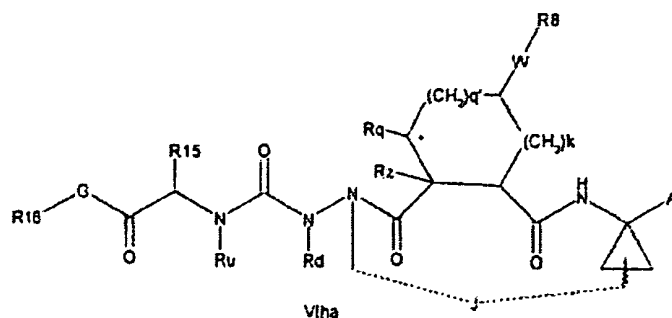
式VI中 m 為0、 n 為1之此等大環結構之有利具體實施例包括彼等下列式VIga-VIgc：



亦有利者為其中J鏈鍵結在與 R^7 相鄰之碳上之相應結構。

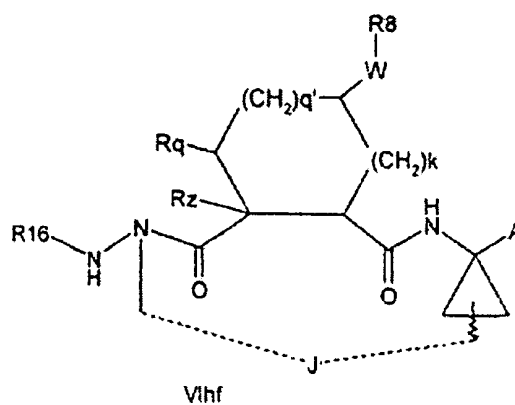
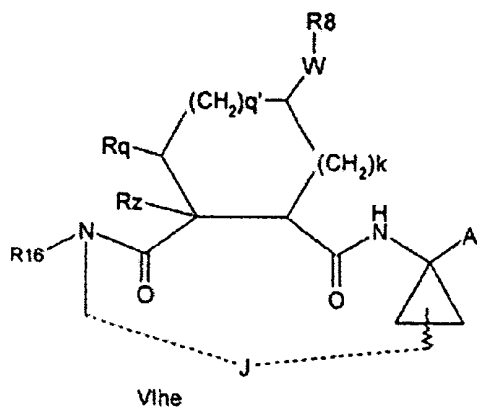
式VI中同時包含P3與P4兩個官能基，亦即 m 與 n 均為1時，有利之大環結構具體實施例包括彼等下列式

VIha-VIhc :



亦有利者為其中J鏈鍵結在與R⁷相鄰之碳上之相應結構。

式VI中沒有P3與P4兩個官能基，亦即m與n均為0時，有利之大環結構具體實施例包括彼等下列式VIhe-VIhf：



亦有利者為其中J鏈鍵結在與 R^7 相鄰之碳上之相應結構。

通常，可視需要形成之大環結構如：彼等如上述者，鏈結基J為3至10個鏈原子，較佳為4至7個鏈原子，如：5或6個鏈原子之飽和或部份不飽和伸烷基鏈，亦即在相鄰碳之間帶有1至3個不飽和鍵之伸烷基鏈，典型為單不飽和。鏈之長度將依J係自 R_d 、 R_j 、 R_x 、 R_y 、 R^{11} 或與 R^7 相鄰之碳原子延伸出來而定。合適鏈詳細說明於WO 00/59929。典型地，J之立體結構將產生13至16個環原子(包括P1、P2與若出現而構成環之P3基團中之原子)之大環。J之立體結構宜產生14或15個環原子之大環。

J鏈宜包含1或2個選自：O、S、NH、 NC_1-C_6 烷基或 $N-C(=O)C_1-C_6$ 烷基之雜原子。更佳者，J鏈可視需要包含一個選自：NH或 $N-C(=O)C_1-C_6$ 烷基之雜原子，最佳者為N(Ac)。最佳者，含一個氮原子之鏈為飽和，另一項具體實施例中，J包含一個選自O或S之雜原子。該鏈可經 R^{14} ，如：H或甲基取代。

典型地，J鏈結基結構為飽和。或者，J包含1至3個，較佳為1個雙鍵，典型地，與若出現之環烷基 R^7 官能基間隔一個碳原子。雙鍵可呈順式或反式。

因此J之代表性實例包括伸戊基、伸己基、伸庚基，其中任一者均可經 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基、鹵基、胺基、氧代基、硫代基或 C_1-C_6 硫烷基取代；戊烯-3-基、己烯-4-基、庚烯-5-基，其中3、4或5指雙鍵位於碳原子3與4之間、4與5之間，等等。

R^7 與 $R^{7'}$ 基團宜包括彼等其中 $R^{7'}$ 為H與 R^7 為正乙基、正丙基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環丁基甲基、2,2-二氟乙基或氫硫基甲基。較佳具體實施例包括彼等其中 R^7 為正丙基或2,2-二氟乙基者。

R^7 與 $R^{7'}$ 之另一項有利組態包括彼等其中 $R^{7'}$ 為H及 R^7 為 C_3 - C_7 環烷基或 C_1 - C_3 烷基 C_3 - C_7 環烷基者。

R^7 與 $R^{7'}$ 之另一項有利組態包括彼等其中 $R^{7'}$ 為H及 R^7 為J者。

或者， R^7 與 $R^{7'}$ 共同形成螺環烷基官能基，如：螺環丁基，更佳者，螺環丙基環。本文中，"螺"僅代表環烷基環與化合物之肽主幹共用一個碳原子。該環為經取代或未經取代。較佳取代基包括經 $R^{7'a}$ 單取代或二取代，其中 $R^{7'a}$ 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_5 環烷基或 C_2 - C_6 烯基，其中任一者可視需要經鹵基取代。

或者，取代基可為如上述之J鏈結基。目前螺環丙基環之較佳立體化學如下文中定義。

特別佳取代基包括 $R^{7'a}$ 為乙基、乙烯基、環丙基(亦即 $R^7/R^{7'}$ 之"螺"環烷基環之螺環丙基取代基)、1-或2-溴乙基、1-或2-氟乙基、2-溴乙烯基或2-氟乙基。

本發明一項具體實施例中，A為PCT/EP03/10595中詳細說明之 $-CR^4R^{4'}$ ，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

因此合宜之 $R^{4'}$ 基團包括 C_1 - C_6 烷基，如：甲基、乙基、丙基、乙烯基與 $-CHCHCH_3$ 。另一個較佳 $R^{4'}$ 基團包括芳基或雜芳基，如：可視需要經取代之苯基、吡啶基、噻唑基或

苯并咪唑基或 C_1-C_3 烷基芳基或 C_1-C_3 烷基雜芳基，其中烷基部份基團為甲基、乙基、丙基、乙烯基與 $-CHCHCH_3$ 。較佳芳基部份基團包括可視需要經取代之：苯基、苯并噻唑與苯并咪唑。

有利之 R^4 基團包括 $-NH_2$ 、氟或氯。另一個較佳 R^4 基團包括 $-OH$ ，尤指 $=O$ 。

A 之另一項具體實施例為 $C(=O)NHR^3$ ，其中 R^3 為可視需要經取代之 C_0-C_3 烷基芳基、 C_0-C_3 烷基雜芳基、 OC_0-C_3 烷基芳基或 OC_0-C_3 烷基雜芳基。適當取代基說明於下文定義一節中。

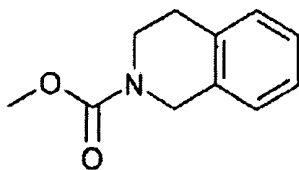
A 之另一項有利組態為 $C(=O)OR^1$ ，尤指其中 R^1 為 C_1-C_6 烷基，如：甲基、乙基或第三丁基，最佳為氫。

A 之特別佳組態 A 為 $C(=O)NHSO_2R^2$ ，尤指其中 R^2 為可視需要經取代之 C_1-C_6 烷基，較佳為甲基或可視需要經取代之 C_3-C_7 環烷基，較佳為環丙基或可視需要經取代之 C_0-C_6 烷基芳基，較佳為可視需要經取代之苯基。適當取代基說明於下文定義一節中。

環狀 P2 基團上之取代基 $-W-R_8$ 可使用任何脯胺酸取代基，其實例說明於 WO 00/59929、WO 00/09543、WO 00/09558、WO 99/07734、WO 99/07733、WO 02/60926、WO 03/35060、WO 03/53349、WO 03/064416、WO 03/66103、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 03/62265、WO 03/062228、WO 03/87092、WO 03/99274、WO 03/99316、WO 03/99274、WO 04/03670、WO 04/032827、WO 04/037855、WO 04/43339

、WO 04/92161、WO 04/72243、WO 04/93798、WO 04/93915、
WO 04/94452、WO 04/101505、WO 04/101602、WO
04/103996、WO 04/113365，等等。

有利之W官能基包括W為-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NH-、
-NR⁸、-NHS(O)₂-或-NHC(=O)-，尤指-OC(=O)NH-或-NH-。
此等W官能基之有利R⁸基團包括可視需要經取代之C₀-C₃烷
基碳環基或C₀-C₃烷基-雜環基，包括彼等說明於WO
0009543、WO 0009558與WO 00/174768。例如：環狀P2基
團上之酯取代基-W-R⁸包括彼等揭示於WO 01/74768，如：
C₁-C₆烷酯基氧、C₀-C₃烷基芳酯基氧，特定言之(可視需要
經取代之)苯甲酯基氧或C₀-C₃烷基雜環基氧，尤指



此文獻亦說明另一種-W-R⁸可能性，例如：C₁-C₆烷基，如：
乙基、異丙基、C₀-C₃烷基碳環基，如：環己基、2,2-二氯
乙基、-C(=O)NR_c，其中R_c為C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基環丙基、
C₀-C₃烷基芳基或C₀-C₃烷基雜環基。

目前較佳W官能基包括-S-，尤指-O-。R⁸在此等具體實施
例中之合宜定義包括C₀-C₃烷基芳基或C₀-C₃烷基雜芳基，其
任一者可視需要經R⁹單取代、二取代或三取代，其中：
R⁹為C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、NO₂、OH、鹵基、三氯甲
基、胺基或鹽胺基(如：可視需要經C₁-C₆烷基單取代或二取
代之胺基或鹽胺基)、C₀-C₃烷基芳基、C₀-C₃烷基雜芳基、

羧基，可視需要經 R^{10} 取代之芳基或雜芳基；其中

R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(如：經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基)、醯胺基(如： C_1 - C_3 烷基醯胺)、磺醯基 C_1 - C_3 烷基、 NO_2 、OH、鹵基、三氟甲基、羧基或雜芳基。

典型地， R^8 為 C_0 - C_3 烷基芳基或 C_0 - C_3 烷基雜芳基中之 C_0 - C_3 烷基成份為甲基，尤指不存在時，亦即 C_0 。芳基或雜芳基成份詳細說明下文中定義一節。

較佳 R^9 包括 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(如：二- $(C_1$ - C_3 烷基)胺基)、醯胺基(如： $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基或 $C(=O)NHC_1$ - C_6 烷基)、芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基可視需要經 R^{10} 取代；其中

R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(如：單-或二- $(C_1$ - C_3 烷基)胺基)、醯胺基(如： $-NHC(O)C_1$ - C_3 烷基或 $C(=O)NHC_1$ - C_3 烷基)、鹵基、三氟甲基或雜芳基。

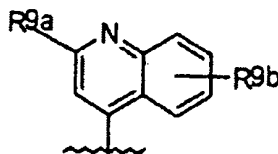
較佳 R^{10} 包括 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、醯胺基(如： $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基或 $C(=O)NHC_1$ - C_6 烷基)、鹵基或雜芳基。

特別佳之 R^{10} 包括甲基、乙基、異丙基、第三丁基、甲氧基、氯、胺基、醯胺基(如： $-NHC(O)C_1$ - C_3 烷基，或 $C(=O)NHC_1$ - C_6 烷基)或 C_1 - C_3 烷基噻唑。

R^8 之有利具體實施例包括1-萘基甲基、2-萘基甲基、苯甲基、1-萘基、2-萘基、或喹啉基，其中任一者可未經取代、經如本文定義之 R^9 單取代或二取代，特定言之未經取代、經如本文定義之 R^9 單取代或二取代之1-萘基甲基或喹啉

基。

目前較佳之 R^8 為：

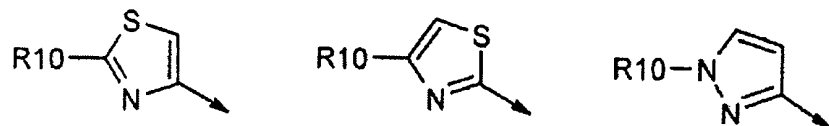


其中 R^{9a} 為 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷氧基；硫 C_1 - C_3 烷基；可視需要經 C_1 - C_6 烷基取代之胺基； C_0 - C_3 烷基芳基；或 C_0 - C_3 烷基雜芳基、 C_0 - C_3 烷基雜環基，該芳基、雜芳基或雜環可視需要經 R^{10} 取代，其中

R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、醯胺基、雜芳基或雜環基；及

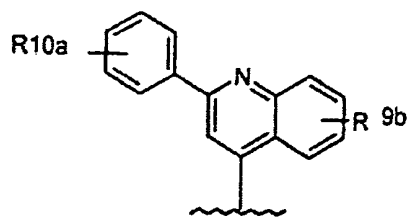
R^{9b} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、醯胺基、 NO_2 、 OH 、鹵基、三氟甲基、羧基。

合宜之 R^{9a} 包括芳基或雜芳基，其均可視需要經如本文定義之 R^{10} 取代，尤指其中 R^{9a} 係選自下列各物組成之群中：



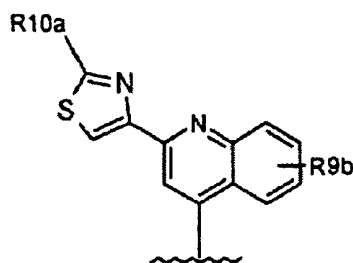
其中 R^{10} 為 H 、 C_1 - C_6 烷基或 C_0 - C_3 烷基- C_3 - C_6 環烷基、胺基（如：經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基）、醯胺基（如： $-NHC(O)C_1$ - C_6 烷基或 $C(=O)NHC_1$ - C_6 烷基）、雜芳基或雜環基。

R^{9a} 宜為苯基，因此 R^8 為：



其中 R^{10a} 為 H、 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷氧基；或鹵基； R^{9b} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(如：二(C_1 - C_3 烷基)胺基)、醯胺基(如：-NHC(O) C_1 - C_6 烷基或 $C(=O)$ NHC $_1$ - C_3 烷基)、 NO_2 、OH、鹵基、三氟甲基或羧基。

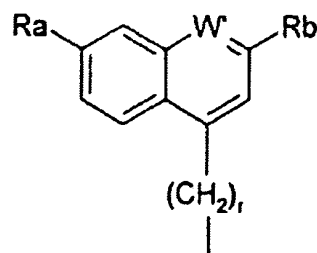
亦較佳之 R^8 為：



其中 R^{10a} 為 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_0 - C_3 烷基- C_3 - C_6 環烷基、胺基(如：可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基)、醯胺基(如：-NHC(O) C_1 - C_6 烷基或 $C(=O)$ NHC $_1$ - C_3 烷基或 $C(=O)$ N(C_1 - C_3 烷基) $_2$)、雜芳基或雜環基； R^{9b} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基、醯胺基(如：-NHC(O) C_1 - C_6 烷基或 $C(=O)$ NHC $_1$ - C_3 烷基或 $C(=O)$ N(C_1 - C_3 烷基) $_2$)、 NO_2 、OH、鹵基、三氟甲基或羧基。

如前述具體實施例中， R^{9b} 宜為 C_1 - C_6 -烷氧基，較佳為甲氧基。

亦合宜之 R^8 為例如：當 W 為醚時，其如下式



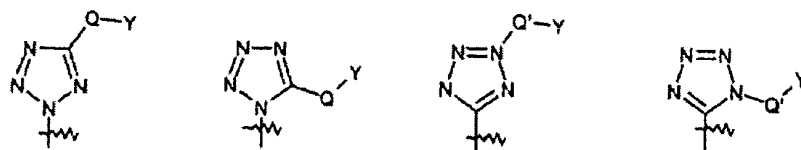
其中 W' 為 N 或 CH，r 為 0 或 1，Ra' 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₀-C₃ 烷基環烷基、C₁-C₆ 烷基氧、羥基或胺，Rb' 為 H、鹵基、C₁-C₆ 烷基、C₀-C₃ 烷基環烷基、C₁-C₆ 烷基氧、C₁-C₆ 硫烷基、環烷基 C₀-C₃ 烷基氧、C₁-C₃ 烷基氧 C₁-C₃ 烷基、C₀-C₃ 烷基芳基或 C₀-C₃ 烷基雜環基。特別佳之醚取代基為 7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧。

當 W 為一鍵結時，則 R⁸ 較佳為說明於 WO 2004/072243 或 WO 2004/113665 之經取代或未經取代之雜環系。

當 W 為一鍵結時，R⁸ 之代表性實例包括可視需要經取代之下列芳香系：1H-吡咯、1H-咪唑、1H-吡唑、呋喃、噻吩、呋唑、噻唑、異呋唑、異噻唑、吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嘧、酞嘧、喹呋啉、喹唑啉、喹啉、噌啉、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吲哚、1H-苯并咪唑、1H-吲唑、7H-嘌呤、苯并噻唑、苯并呋唑、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1,3-二氫苯并咪唑-2-酮、1,3-二氫-苯并咪唑-2-硫酮、2,3-二氫-1H-吲哚、1,3-二氫-吲哚-2-酮、1H-吲哚-2,3-二酮、1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮、1H,1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、苯并[d]異呋唑、苯并[d]異噻唑、1H-喹啉-2-酮、1H-喹啉-4-酮、1H-喹唑啉-4-酮、9H-卡啉、1H-喹唑啉-2-酮。

當 W 為一鍵結時，其他 R^8 之代表性實例包括下列可視需要經取代之非芳香系：吡喃、吡啶、吡咯啉、4,5-二氫-1H-吡啶、吡啶啉、咪啶啉-2-酮、咪啶啉-2-硫酮、吡咯啉-2-酮、吡咯啉-2,5-二酮、六氫吡啶-2,6-二酮、六氫吡啶-2-酮、六氫吡啶-2,6-二酮、六氫吡啶-2-酮、六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉-1,1-二氧化物、吡啶啉-3-酮、咪啶啉-2,4-二酮、六氫吡啶、四氫呋喃、四氫吡喃、[1,4]二噁烷、1,2,3,6-四氫吡啶。

當 W 為一鍵結時， R^8 之較佳定義包括四唑與其衍生物。該四唑部份基團係連接環狀 P2 主幹，可視需要如下示經取代：

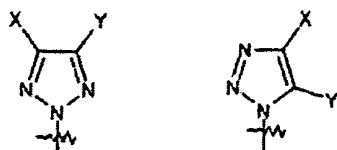


其中 Q^* 選自下列各物組成之群中：不存在、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{1*})$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ 與 $-(C=O)-$ ； Q^* 選自下列各物組成之群中：不存在、 $-CH_2-$ 與 $-NH$ ； Y^* 選自下列各物組成之群中：H、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 芳基、 C_0-C_3 雜環基； R^{1*} 選自下列各物組成之群中：H、 C_1-C_6 烷基、碳環基、 C_0-C_3 芳基、 C_0-C_3 雜環基。

經取代之四唑之代表性實例說明於 WO 2004/072243 之表 1 及緊接其後之結構式，或 WO 2004/113665 中。

當 W 為一鍵結時， R^8 之亦較佳定義包括三唑與其衍生物。三唑部份基團係連接環狀 P2 主幹，可視需要如下示經

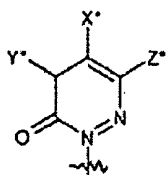
取代：



其中 X^* 與 Y^* 分別獨立選自下列各物組成之群中：H、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 碳環基、 $-CH_2-$ 胺基、 $-CH_2-$ 芳基胺基、 $-CH_2-$ 二芳基胺基、 $-(C=O)-$ 胺基、 $-(C=O)-$ 芳基胺基、 $-(C=O)-$ 二芳基胺基、 C_0-C_3 芳基、 C_0-C_3 雜環基，或者， X^* 與 Y^* 與其所附接之碳原子共同形成選自芳基與雜芳基所組成群中之環狀部份基團。

經取代之三唑之代表性實例說明於 WO 2004/072243 之表 2 及緊接其後之結構式，或 WO 2004/113665。

當 W 為一鍵結時， R^8 之亦較佳定義包括嗒吡酮及其衍生物。該嗒吡酮部份基團係連接環狀 P2 主幹，可視需要如下示經取代：



其中 X^* 、 Y^* 與 Z^* 分別獨立選自下列各物組成之群中：H、 N_3 、鹵素、 C_1-C_6 烷基、碳環基、胺基、 C_0-C_3 芳基、 $-S-$ 芳基、 $-O-$ 芳基、 $-NH-$ 芳基、二芳基胺基、二雜芳基胺基、 C_0-C_3 雜環基、 $-S-$ 雜芳基、 $-O-$ 雜芳基、 $NH-$ 雜芳基，或者， X 與 Y 或 Y 與 Z 及其所附接之碳原子共同形成芳基或雜芳基環狀部份基團。

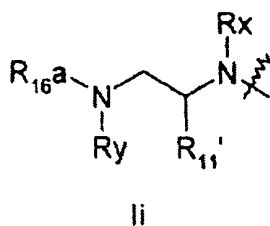
經取代之嗒吡酮之代表性實例說明於 WO 2004/072243 之

表3中，及緊接其後之結構式，或WO 2004/113665。

較佳P3基團，亦即當m為1時，類似天然或非天然胺基酸，尤指脂系胺基酸，如：L-纈胺鹽基、L-白胺鹽基、L-異白胺鹽基或L-第三白胺鹽基。亦較佳P3基團(如WO 02/01898所示)包括C₀-C₃烷基環烷基丙胺酸，尤指環己基丙胺酸，其可視需要經CO₂R_g取代，其中R_g為H、C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基芳基、C₀-C₃烷基雜環基、C₀-C₃烷基環烷基或胺；或N-乙鹽基六氫吡啶或四氫吡喃。因此較佳R¹¹基團包括C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基碳環基，例如：C₀-C₃烷基C₃-C₇環烷基、C₀-C₃烷基芳基或C₀-C₃烷基雜芳基，其中任一者可視需要經下列基團取代：羥基、鹵基、胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫烷基、C(=O)OR¹⁴、羧基、(C₁-C₆烷氧基)羰基、芳基、雜芳基或雜環基，尤指其中取代基為羥基或C(=O)OR¹⁴。

特別佳R¹¹包括第三丁基、異丁基、環己基、苯基乙基、2,2-二甲基-丙基、環己基甲基、苯基甲基、2-吡啶基甲基、4-羥基-苯基甲基或羧基丙基。最佳R¹¹定義為第三丁基、異丁基或環己基。

本發明具體實施例包括其中沒有P4之化合物(亦即n為0)及其中P3官能基缺少羰基之化合物(亦即U不存在)。代表性結構包括彼等如下式II：



其中 R_x 與 R_y 如上述定義，較佳為 H，

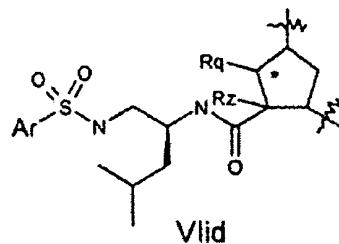
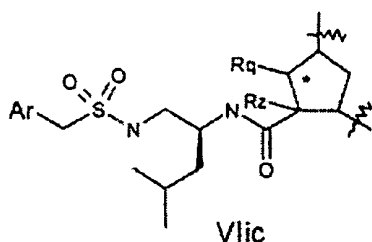
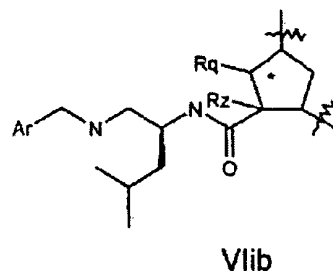
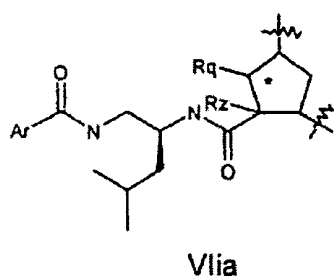
$R^{11'}$ 為 C_1 - C_6 烷基，較佳為 C_3 - C_5 分支烷基，如：L-纈胺鹽基、L-白胺鹽基、L-異白胺鹽基、L-第三白胺鹽基之側鏈；或 C_0 - C_2 烷基 C_3 - C_7 環烷基，如：環己基或環己基甲基；

R^{16a} 為 $-R_{ba}$ 、 $-S(=O)pR_{ba}$ 、 $-C(=O)R_{ba}$ ；

R_{ba} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基雜環基、 C_0 - C_3 烷基碳環基。

或者，部份結構式 Ii 之化合物可在 R^7 適當定義與 R_x 、 R_y 或 $R^{11'}$ 中之一之間形成大環。

缺少羧基官能基之 P3 基團代表性具體實施例(亦即代號 U 不存在)包括彼等如下式 VIia-VIid：



其中 Ar 為碳環基或雜環基，尤指芳基或雜芳基，其中任一者可視需要經 R^9 取代。雖然式 VIia-VIid 部份結構式已於式中 k 為 1 及 q' 為 0 之化合物中說明，但咸了解，此等式 VIi 組態亦適用於 q' 與 k 之其他定義。同樣地，雖然式 VIic 與 VIid 部份結構式出示之 R^{11} 基團相當於白胺酸，但咸了解，此等組態亦適用於其他 R^{11} 基團，尤指彼等類似天然或非天然 L-胺

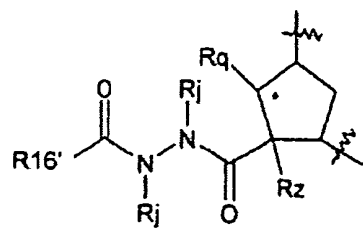
基酸之側鏈者，例如：第三丁基丙胺酸/第三-白胺酸。

彼等本發明化合物(其中n為1)中之 R^{15} 較佳為可視需要經取代之 C_1-C_6 烷基或 C_0-C_3 烷基碳環基，例如： C_0-C_3 烷基、 C_3-C_7 環烷基，其中任一者可視需要經取代。較佳P4基團典型為天然或非天然胺基酸之類似物，尤指脂系胺基酸，如：L-纈胺鹽基、L-白胺鹽基、L-異白胺鹽基、L-第三白胺鹽基或L-環己基丙胺酸，因此有利之 R^{15} 基團包括環己基、環己基甲基、第三丁基、異丙基或異丁基。

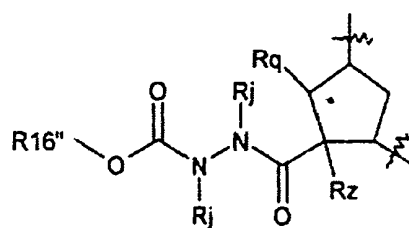
較佳G定義包括-NRy-，尤指其中Ry為甲基或較佳為H，或肼。

亦較佳G定義為O，因此與P4之羰基(若存在時)或P3之羰基(若存在時)形成酯或若U不存在時，則形成醚。 R^{16} 之合宜之醫藥上可接受之醚或酯封端基團包括 C_1-C_6 烷基(尤指甲基或第三丁基)、 C_0-C_3 烷基雜環基(尤指吡啶基、苯并咪唑基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫吡嗪基)或 C_0-C_3 烷基碳環基(尤指苯基、苯甲基、茚滿基)，其中任一者均可視需要經下列基團取代：羥基、鹵基、胺基或 C_1-C_6 烷氧基。

有利之本發明化合物可包括肼官能基，例如：其中T為-NRd-，與m為1；n為零或1。或者，尤指其中m為零，G可為-NRjNRj-，如：-NHNH-。該化合物之G與T通常不同時包括肼。式VI中m與n為零之較佳肼包括如下列部份結構式VIja-VIjb之化合物：



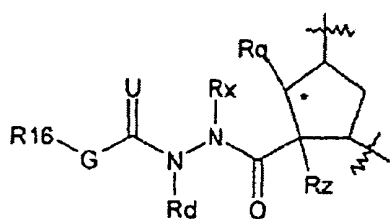
VIja



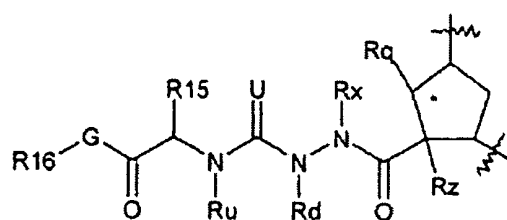
VIjb

式 VIja 與 VIjb 中之 $R^{16'}$ 可視為烷基 (或 C_1 - C_3 -烷基雜環基或 C_1 - C_3 烷基碳環基), 其中第一個烷基碳經氧代基團取代, 形成酮基官能基, $R^{16'}$ 為烷基、烷基雜環基或烷基碳環基部份基團之其餘部份。式 VIjb 出示其中 R^{16} 為亞甲基之型式, 其碳係經氧代取代基及 -ORb 取代, 其中 Rb 如上述定義, 典型為 C_1 - C_6 烷基, 如: 第三丁基、 C_0 - C_3 烷基雜環基, 如: 吡啶基或 C_0 - C_3 烷基碳環基, 如: 苯甲基或苯基, 其中任一者可視需要如上述經取代。部份結構式 VIja 與 VIjb 化合物可如所示為線性分子 (兩個 Rj 均為 H) 或較佳為其中一個 Rj 基團可利用 J 與適當 R^7 基團形成大環。

式 VI 中 m 為 1 之另一種肼包括彼等如下部份結構式 VIjc 與 VIjd:



VIjc



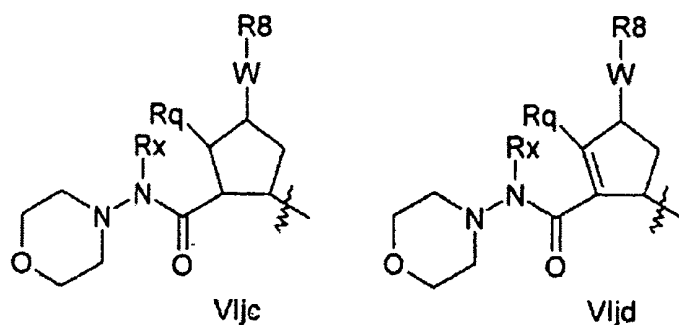
VIjd

其中 G、 R^{15} 、 R^{16} 、Rx、Rd、Rq、Rz 與 Ru 如上述式 VI 之定義。部份結構式 VIjc 與 VIjd 化合物可為所示之線性分子 (兩個 Rx 與 Rd 均為 H), 或較佳為 Rx 或 Rd 中一個基團可利用 J 與

適當 R^7 基團形成大環。

雖然式VIja-VIjd以脯胺酸類似物作為P2主幹說明，但咸了解，本發明此方面同樣適用於 q' 與 k 之其他組態。式VIja-VIjd之有利之具體實施例包括彼等其中 R_q 與 R_z 為H之化合物，或其中 R_z 為一烯烴鍵及 R_q 為 C_1 - C_3 烷基之化合物。

另一種類似胼之組態出現在當G為胺基， m 與 n 為0， R^{16} 為如下文所定義之N-連接之不飽和雜環，例如：吡啶基或嘧啶基或如下文中定義之飽和雜環，如：六氫吡啶基、六氫吡啶基，尤指嗎啉基。此等具體實施例包括彼等式VIjc與VIjd：



部份結構式VIjc與VIjd化合物可為所示之線性分子，或較佳者 R_x 可利用J與適當 R^7 基團形成大環。雖然此等部份結構式以五員環作為P2主幹說明，但咸了解，此組態可延伸至 q' 與 k 之其他定義。同樣地，此等組態亦適用於作為 R^{16} 之其他N-連接之雜環。

再回到式VI，一般而言，本發明化合物之有利之 R^{16} 基團包括2-節滿醇、節滿基、2-羥基-1-苯基-乙基、2-噻吩甲基、環己基甲基、2,3-亞甲二氧基苯甲基、環己基、苯基、苯甲基、2-吡啶基甲基、環丁基、異丁基、正丙基、甲基、或

4-甲氧基苯基乙基。

目前較佳之 R^{16} 基團包括2-茛滿醇、茛滿、2-羥基-1-苯基-乙基、2-噻吩甲基、2,3-亞甲二氧基苯甲基或環己基甲基。

非天然胺基酸包括L-胺基酸，其中側鏈不為20種天然胺基酸中之一。非天然胺基酸實例包括L-β-甲基磺醯基甲基丙胺酸、L-環己基丙胺酸、L-第三白胺酸、L-正白胺酸、L-正纈胺酸、L-鳥胺酸、L-肌胺酸、L-瓜胺酸、L-高碳苯基丙胺酸、L-高碳絲胺酸、L-β-(1-萘基)丙胺酸、L-β-(2-萘基)丙胺酸，等等。非天然胺基酸亦包括相應於20種天然胺基酸之D-胺基酸及帶有其他側鏈，如：彼等如上述者之D-胺基酸。

' C_1 - C_6 烷基'(亦簡稱 C_1 - C_6 alk或用於化合物表示法，如： C_1 - C_6 烷基氧，等等)用於本文中意指包括直鏈與分支之脂系碳鏈，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、庚基與其任何單純異構物。烷基可能具有不飽和鍵。此外， C_1 - C_6 烷基中任一碳原子均可視需要經1或2個鹵素，及若價數容許時，可視需要經3個鹵素取代及/或經雜原子S、O、NH取代或在烷基鏈中穿插雜原子S、O、NH。若雜原子位在鏈末端時，則可經1或2個氫原子適當取代。 C_1 - C_4 烷基與 C_1 - C_5 烷基具有相應於 C_1 - C_6 烷基之定義，必要時需調整碳數。

用於本文中之' C_1 - C_3 烷基'包括甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基，其中任一者均可視需要如上述經取代或穿插雜原子，或若為 C_2 或 C_3 時，則帶有不飽和鍵，如： $CH_2=CH$ 。

用於本文中之' C_1 - C_3 伸烷基'說明二價 C_1 - C_3 烷二基部份基團，包括伸丙基、伸乙基，尤指亞甲基。典型地，J之較長鏈伸烷基可包含1至3個不飽和鍵與/穿插如上述定義之雜原子。

'胺基'包括 NH_2 、 NHC_1-C_6 烷基或 $N(C_1-C_6-烷基)_2$ ，尤指 C_1 - C_3 烷基。

'醯胺基'包括 $C(=O)NH_2$ 與烷基醯胺基，如： $C(=O)NH$ C_1 - C_6 烷基、 $C(=O)N(C_1-C_6-烷基)_2$ ，尤指 $C(=O)NHC_1-C_3$ 烷基、 $C(=O)N(C_1-C_3-烷基)_2$ 或 $-NH(C=O)C_1-C_6$ 烷基，例如： $-NHC(=O)CHC(CH_3)_3$ ，包括 $-NH(C=O)C_1-C_3$ 烷基。

用於本文中之'鹵基'或鹵素意指包括F、Cl、Br、I，特定言之氣，較佳為氟。

用於本文中之' C_0 - C_3 烷基芳基'包括芳基部份基團如：苯基、萘基或與 C_3 - C_7 環烷基稠合之苯基(例如：茚滿基)，該芳基可直接鍵結(亦即 C_0)或利用如上述 C_1 - C_3 伸烷基所定義之中間甲基、乙基或丙基基團鍵結。除非另有說明，否則芳基與/或其稠合之環烷基部份基團可視需要經1-3個選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷醯基、胺基、疊氮基、氧代基、氫硫基、硝基 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基。"芳基"具有相應定義，亦即其中沒有 C_0 - C_3 烷基鏈結。

用於本文中之' C_0 - C_3 烷基 C_3 - C_7 環烷基'包括 C_3 - C_7 環烷基，如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，該

環烷基可直接鍵結(亦即 C_0 烷基)或利用如上述 C_1 - C_3 伸烷基所定義之中間甲基、乙基或丙基基團鍵結。環烷基可能包含一不飽和鍵。除非另有說明，否則環烷基部份基團可視需要經1-3個選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷醯基、胺基、疊氮基、氧代基、氫硫基、硝基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基。

用於本文中之 ' C_0 - C_3 烷基碳環基' 包括 C_0 - C_3 烷芳基與 C_0 - C_3 烷芳基 C_3 - C_7 環烷基。除非另有說明，否則芳基或環烷基可視需要經1-3個選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷醯基、胺基、疊氮基、氧代基、氫硫基、硝基、 C_0 - C_3 烷基碳環基與/或 C_0 - C_3 烷基雜環基。'碳環基' 具有相應定義，亦即沒有 C_0 - C_3 烷基鏈結。

用於本文中之 ' C_0 - C_3 烷基雜環基' 包括單環系飽和或不飽和之含雜原子環，如：六氫吡啶基、嗎啉基、六氫吡嗪基、吡唑基、咪唑基、呋唑基、異呋唑基、噻吩基、異噻吩基、噻唑基、呋二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗪基、吡唑基或其中任一基團與苯環稠合，如：喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻吩基、苯并異噻吩基、苯并噻唑基、苯并呋二唑基、苯并-1,2,3-三唑基、苯并-1,2,4-三唑基、苯并四唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并嗒嗪基、苯并吡唑基，等等，該

環可直接鍵結(亦即 C_0)或利用如上述 C_1 - C_3 伸烷基所定義之中間甲基、乙基或丙基基團鍵結。任何此等具有芳香系特徵之不飽和環均在本文中稱為雜芳基。除非另有說明，否則雜環與/或其稠合之苯基部份基團可視需要經1-3個選自下列之取代基取代：鹵基、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷酯基、胺基、疊氮基、氧代基、氫硫基、硝基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基。"雜環基"與"雜芳基"具有相應定義，亦即其中沒有 C_0 - C_3 烷基鏈結。

典型地，如上述定義範圍內之雜環基與碳環基部份基團為具有5個或，尤指6個環原子之單環，或包含6員環與4、5或6員環稠合之雙環結構。

典型之此等基團包括 C_3 - C_8 環烷基、苯基、苯甲基、四氫萘基、茛基、茛滿基、雜環基，如：吡啶基、吡啶烷基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、吡嗪基、四氫吡嗪基、四氫硫吡嗪基、硫吡嗪基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、四噻嗪基、異噻嗪基、四氫異噻嗪基、噻唑基、四氫噻唑基與噻噁基，其中任一者可視需要如上述經取代。

因此飽和雜環部份基團包括基團如：吡咯基、吡咯啉

基、吡唑啉基、吡唑啉基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡喃基、硫吡喃基、六氫吡喃基、吲哚基、吡啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、四氫呋喃基、六氫嘧啶基、六氫嘧啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基胺、二氫-噁唑基、1,2-噻吩基-1,1-二氧化物、1,2,6-噻二吩基-1,1-二氧化物、異噻唑啉基-1,1-二氧化物與咪唑啉基-2,4-二酮，其中不飽和雜環包括具有芳香系特性之基團，如：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基。該雜環分別可與苯基環縮合形成雙環系。

合成法

本發明化合物合成法可依不同化學方法，於溶液或固相或其二者之組合中進行。可先製備經適當保護之個別構築成份，然後共同偶合，亦即 $P2+P1 \rightarrow P2-P1$ 。或者，可共同偶合構築成份之前體，在抑制劑序列合成階段之後期中進行修飾。然後再由其他構築成份、構築成份之前體或預先構成所需結構之較大片段偶合成長鏈，例如：

$$R^{16}-G-P3+C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P3-C(=O)-P2-P1 \text{ 或 } R^{16}-G-P4-P3+C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P4-P3-C(=O)-P2-P1。$$

兩個胺基酸、一個胺基酸與一個肽或兩個肽片段之間之偶合法可使用標準偶合法進行，如：疊氮化物法、混合碳酸-羧酸酐(氯甲酸異丁基酯)方法、碳化二亞胺(二環己基碳化二亞胺、二異丙基碳化二亞胺或水溶性碳化二亞胺)方

法、活性酯(對硝基苯基酯、N-羥基琥珀醯亞胺基酯)方法、伍德(Woodward)試劑K-方法、羰基二咪唑法、磷試劑或氧化-還原法。其中有些方法(尤指碳化二亞胺法)可藉由添加1-羥基苯并三唑或4-DMAP而加強。此等偶合反應可在溶液(液相)或固相中進行。

更明確言之，該偶合步驟涉及其中一種反應物之游離羧基與另一種反應物之游離胺基，於偶合劑之存在下進行脫水性偶合反應，形成鏈結醯胺鍵。此等偶合劑說明可參見肽化學之教科書，例如：M. Bodanszky, "肽化學(Peptide Chemistry)"第2版，德國柏林Springer出版社(1993)，下文中簡稱為Bodanszky，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。合適偶合劑實例為N,N'-二環己基碳化二亞胺、於N,N'-二環己基碳化二亞胺或N-乙基-N'-[(3-二甲基胺基)丙基]碳化二亞胺之存在下之1-羥基苯并三唑。實際上有用之偶合劑為自商品取得之(苯并三唑-1-基氧)參-(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽，可使用其本身，或在1-羥基苯并三唑或4-DMAP之存在下使用。另一種實際且有用之偶合劑為自商品取得之2-(1H-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎗四氟硼酸鹽。另一種實際且有用之偶合劑為自商品取得之O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎗六氟磷酸鹽。

該偶合反應係於惰性溶劑中進行，例如：二氯甲烷、乙腈或二甲基甲醯胺。可添加過量三級胺，例如：二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉、N-甲基吡咯啉或4-DMAP，以維持反應混合物在pH約8。反應溫度通常在0°C至50°C之範圍內，

反應時間通常在15分鐘至24小時之範圍內。

胺基酸成份之官能基通常必須在偶合反應期間加以保護，以避免形成不要之鍵結。可使用之保護基列於Greene之"有機化學之合成保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)", John Wiley & Sons, New York (1981)與"肽類：分析、合成、生物學(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)", Vol. 3, Academic Press, New York (1981)，下文中簡稱Greene，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

C-末端殘基之 α -羧基通常呈酯型保護，可裂解產生羧酸。可使用之保護基團包括1)烷基酯，如：甲基、三甲矽烷基與第三丁基，2)芳烷基酯，如：苯甲基與經取代之苯甲基，或3)可經溫和鹼或溫和還原方式裂解之酯，如：三氯乙基與苯醯甲基酯。

所要偶合之各胺基酸之 α -胺基典型地加以保護。相關技藝已知之任何保護基團均可使用。此等基團實例包括：1)醯基，如：甲醯基、三氯乙醯基、酞醯基與對甲苯磺醯基；2)芳香系胺甲酸酯基團，如：苯甲基氧羰基(Cbz或Z)與經取代之苯甲基氧羰基，與9-芴基甲基氧羰基(Fmoc)；3)脂系胺甲酸酯基團，如：第三丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二異丙基甲氧基羰基，與烯丙基氧羰基；4)環狀烷基胺甲酸酯基團，如：環戊基氧羰基與金剛烷基氧羰基；5)烷基，如：三苯基甲基與苯甲基；6)三烷矽烷基，如：三甲矽烷基；與7)含硫醇基之基團，如：苯基硫羰基與二硫雜琥珀醯基。較佳 α -胺基保護基團為Boc或Fmoc。許多經適當保

護以便進行肽合成法之胺基酸衍生物可自可自商品取得。

α -胺基保護基團在下一個偶合之前先裂解。當使用Boc基團時，所選用之方法為在無溶劑下或於二氯甲烷中之三氟乙酸，或含HCl之二噁烷溶液或乙酸乙酯溶液。所得銨鹽再於偶合前或於原位，使用鹼性溶液，如：水性緩衝液或含三級胺之二氯甲烷或乙腈或二甲基甲醯胺溶液中中和。當使用Fmoc基團時，所選用之試劑為含六氫吡啶或經取代之六氫吡啶之二甲基甲醯胺，但亦可使用二級胺。脫除保護基之反應係在 0°C 至通常在 $20\text{-}22^{\circ}\text{C}$ 之室溫之溫度間進行。

任何具有側鏈官能基之天然或非天然胺基酸典型地均在製備肽期間，使用如上述任何基團加以保護。習此相關技藝之人士咸了解，此等側鏈官能基之適當保護基團之選擇及使用端賴肽中胺基酸與所存在之其他保護基團而定。所選用之此等保護基不應在脫除保護基期間及 α -胺基之偶合期間脫除。

例如：當使用Boc作為 α -胺基保護基時，合適之側鏈保護基團如下：對甲苯磺醯基(tosyl)部份基團可用於保護胺基酸之胺基側鏈，如：Lys與Arg；乙醯胺基甲基、苯甲基(Bn)或第三丁基磺醯基部份基團可用於保護半胱胺酸之含硫側鏈；苯甲基(Bn)醚可用於保護絲胺酸、蘇胺酸或羥基脯胺酸之含羥基側鏈；及苯甲基酯可用於保護天冬胺酸與麩胺酸之含羧基側鏈。

當選用Fmoc保護 α -胺時，通常以第三丁基為主之保護基

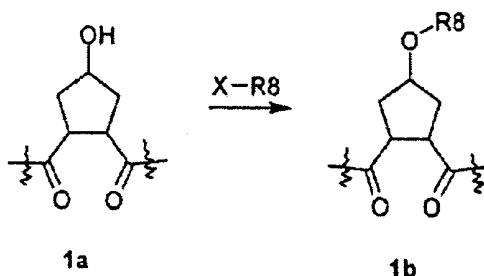
為可接受之保護基。例如：可使用Boc保護離胺酸與精胺酸，使用第三丁基醚保護絲胺酸、蘇胺酸與羥基脯胺酸，及使用第三丁酯保護天冬胺酸與麩胺酸。可使用三苯基甲基(Trityl)部份基團保護半胱胺酸之含硫側鏈。

一旦完成抑制劑序列時，即可依所選用保護基所指定之方式脫除任何保護基。此等方法係習此相關技藝之人士已知者。

P2取代基之引進法

R^8 基團可在根據本發明化合物合成法中任何合宜階段與P2主幹偶合。其中一種方法為先偶合 R^8 基團與P2主幹後，添加其他所需構築成份，亦即P1與可視需要選用之P3與P4。另一種方法為使用未經取代之P2主幹偶合P1、P2及若存在之P3與P4，然後添加 R^8 基團。

式中W為O與 R^8 為烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基之化合物可依據說明於E. M. Smith等人(J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885)之方法製備，其說明於反應圖1，其中說明飽和之P2主幹中 q' 為0與 k 為1時之製法。



反應圖 1

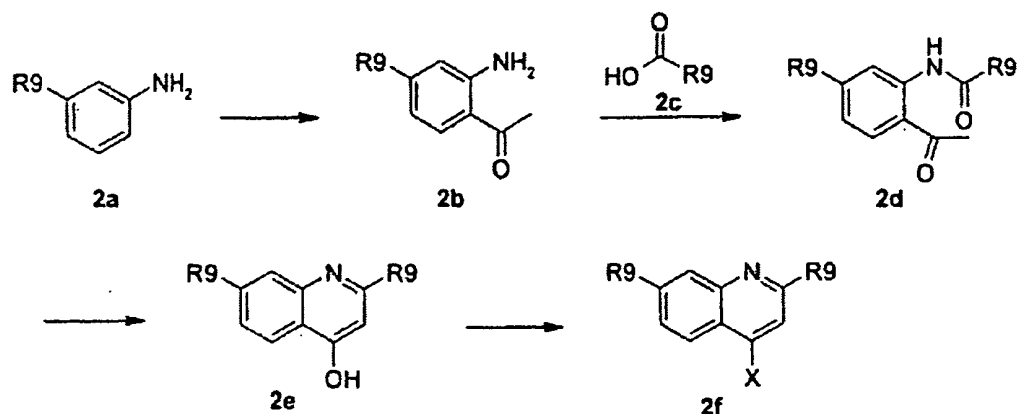
由含未經取代之P2主幹之化合物(1a)(其製法說明於下文中)經鹼如：氫化鈉或第三丁醇鉀，於溶劑如：二甲基甲醯

胺中處理後，由所得烷醇鹽與烷化劑 R^8-X 反應(其中X為合適之脫離基，如：鹵離子、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或甲苯磺酸根)，產生所需之經取代之衍生物(1b)。

或者，當X為OH或SH時，P2取代基亦可經由米茲諾(Mitsunobu)反應引進，其係由化合物1a之羥基與所需之醇或硫醇，於三苯基磷及活化劑，如：偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙基酯(DIAD)，等等之存在下反應(Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano等人，Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak等人，Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter等人，Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706)。

醇(1a)亦可經碳醯氯處理，產生相應之氯甲酸酯，當再與胺 R^8NH_2 ，於鹼如：碳酸氫鈉或三乙基胺之存在下反應時，產生胺甲酸酯，亦即W為 $-OC(=O)NH-$ ，其中醇(1a)與醯化劑 R^8-CO-X ，如：酸酐或醯基鹵化物如：醯基氯反應，產生酯，亦即W為 $-OC(=O)-$ 。

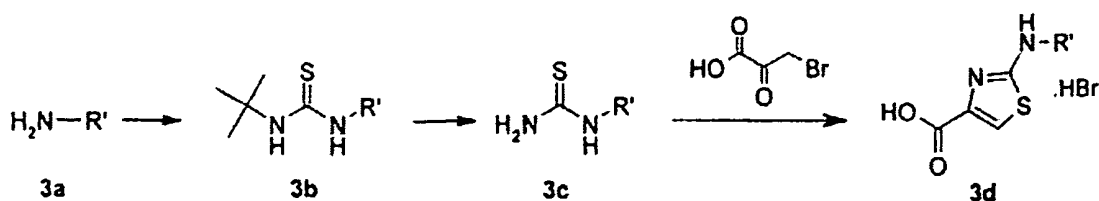
各種不同醇 R^8-OH 與烷化劑 R^8X 說明於WO 00/09543與WO 00/59929。式中 R^8 為經取代之喹啉衍生物時之合成實例示於反應圖2。



反應圖 2

合適之經取代之苯胺(2a)(可自商品或自文獻取得)之弗立德-克拉弗特(Friedel-Craft)醯化反應係使用醯化劑，如：乙醯氯，等等，於三氯化硼與三氯化鋁之存在下，於溶劑中，如：二氯甲烷中進行，產生(2b)。由(2b)與雜環羧酸(2c)，於鹼性條件下如：吡啶中，於羧酸根之活化劑(例如： POCl_3)之存在下偶合後，於鹼性條件下，如：使用第三丁醇鉀，於第三丁醇中，進行環封合與脫水反應，產生喹啉衍生物(2e)。喹啉衍生物(2e)可如上述，於米茲諾反應中與醇偶合，或羥基可被合適脫離基如：鹵離子，如：氯離子、溴離子或碘離子置換，其係由喹啉(2e)經適當鹵化劑例如：磷醯氯，等等處理。

反應圖2中可使用多種如通式(2c)之羧酸。此等酸類可自商品或自文獻中取得。依Berdikhina等人，Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)(1991), 427-433之方法製備2-(經取代)-胺基-羧基-胺基噻唑衍生物之實例如下反應圖3所示。



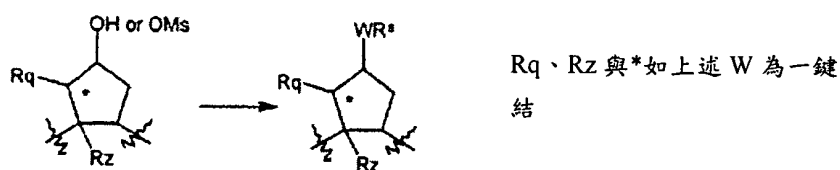
反應圖 3

具有不同烷基取代基 R' 之硫脲 (3c) 製法可由適當胺 (3a) 與異硫氰酸第三丁基酯，於鹼如：二異丙基乙基胺之存在下，於溶劑如：二氯甲烷中反應後，於酸性條件下脫除第三丁基。隨後由硫脲衍生物 (3c) 與 3-溴丙酮酸縮合，產生酸 (3d)。

利用胺、醯胺、脲或磺醯胺附接 R^8 取代基之 P2 構築成份可由胺基取代之碳環製得，其係例如：由相應之羥基衍生物之羥基轉形成疊氮化物基團，例如：轉化羥基形成合適脫離基，如：甲磺酸根或鹵素，如：氯離子，然後以疊氮化物或使用疊氮化物轉移劑，如：二苯基磷醯基疊氮化物 (DPPA) 取代脫離基。由疊氮化物進行催化性氫化反應或任何其他合適還原法產生胺。胺基衍生物可於置換反應中與通式 R^8-X 烷化劑 (其中 R^8 與 X 說明於反應圖 1) 反應，形成可用於製備通式 VI 化合物之 P2 構築成份，其中 W 為 $-\text{NH}-$ 。胺基取代之碳環與通式 R^8-COOH 之酸於標準醯胺偶合條件下反應，產生之化合物中， R^8 取代基係利用醯胺鍵連接，其中胺基取代之碳環與磺酸之適當衍生物 $\text{R}^8-\text{S}(\text{O})_2-\text{X}$ (其中 X 為脫離基，例如：氯離子)，於鹼之存在下反應，產生磺醯胺。環狀主幹與 R^8 取代基之間鏈結由脲基團所構成之化合物製法係由胺基取代之碳環經碳醯氯處理，產生相應氯胺

甲酸酯，然後與所需胺反應。或者，胺基取代之碳環可與所需 R^8 取代基之胺甲鹽或異氰酸酯反應，以形成脲鏈結。咸了解，相應反應同樣適用於具有其他環大小與取代型態之 P2 基團。

雜環 R^8 基團直接附接在環狀 P2 主幹(亦即通式 VI 中 W 為一鍵結)之本發明式 VI 化合物製法可例如：使用置換反應製備，其中 P2 主幹上之合適脫離基(如：鹵離子或甲磺酸根)被所需 R^8 基團，如：雜環基置換。或者， R^8 基團可利用米茲諾反應引進，其中由 P2 前體之羥基與雜環 R^8 基團中之氮原子反應。



四唑衍生物利用其中一個環附接之化合物之合宜製法為由四唑部份基團直接構築在 P2 前體上。其作法為例如：轉化 P2 前體之羥基形成氰基後，與疊氮化物試劑，如：疊氮化鈉反應。三唑衍生物亦可直接構築在 P2 前體上，例如：轉化 P2 前體上之羥基形成疊氮化物基後，由所得之疊氮化物與合適之炔衍生物進行 3+2 環加成反應。

用於上述取代或米茲諾反應之不同結構之四唑製法可由自商品取得之腈化合物與疊氮化鈉反應。三唑衍生物製法可由炔化合物與三甲矽烷基疊氮化物反應。適用之炔化合物可自商品取得或可例如：依據蘇諾格夏(Sonogashira)反應製備，亦即由一級炔、芳基鹵化物與三乙基胺，於

$\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ 與 CuI 反應，其說明於例如：A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, Org. Lett., 2003, 5, 1841-1844。雜環取代基當附接P2構築成份時，亦可在P2構築成份與其他構築成份偶合之前或之後進行修飾。

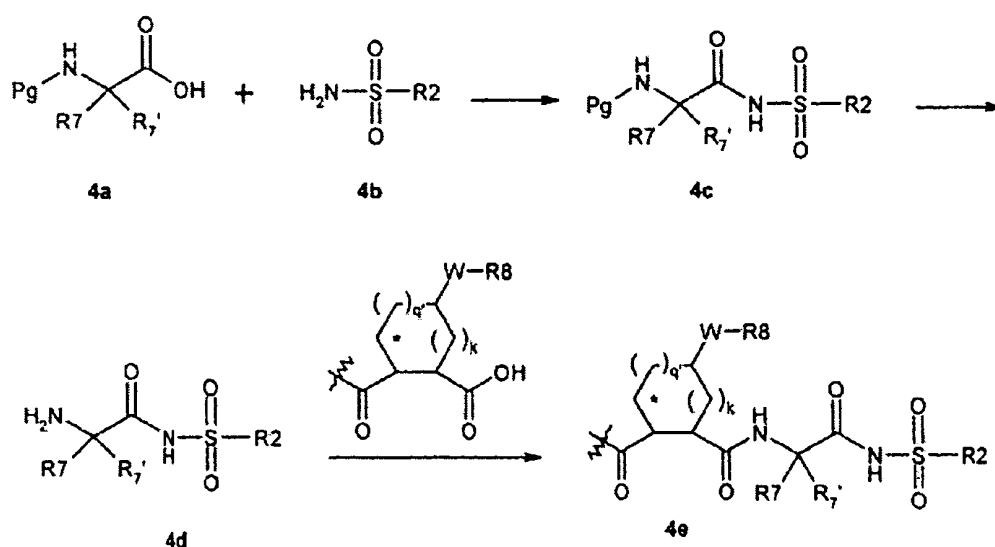
製備式中W為一鍵結， R^8 為可視需要經取代之雜環之化合物之此等方法與其他替代法詳細說明於WO 2004/072243。

反應圖1中碳環衍生物具有不同環大小與/或位置之W- R^8 取代基之化合物亦可用於製備根據本發明化合物。

P1構築成份之合成法與引進法

用於製備P1片段之胺基酸可自商品或文獻中取得，參見例如：Boehringer-Ingelheim之WO 00/09543與WO 00/59929或BMS之US2004/0048802。

反應圖4出示製備作為P1構築成份之磺醯胺衍生物之製法，隨後再與P2構築成份偶合。

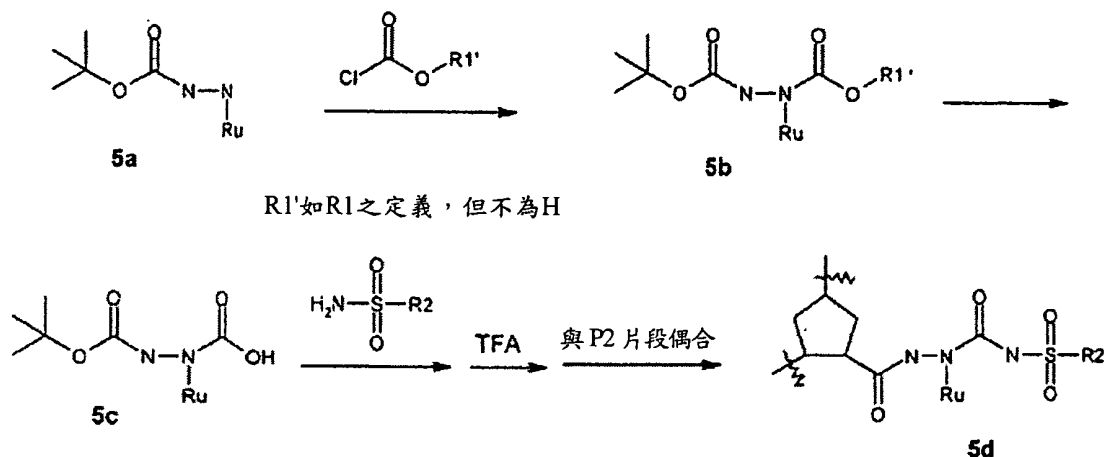


反應圖 4

磺醯胺基引進經適當保護之胺基酸(4a)中之方法為由胺基酸經偶合劑，例如：N,N'-羰基二咪唑(CDI)，等等，於溶劑如：THF中處理後，與所需磺醯胺(4b)，於強鹼如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)之存在下反應。或者，胺基酸可經所需磺醯胺(4b)，於鹼如：二異丙基乙基胺處理後，以偶合劑如：PyBOP®處理，引進磺醯胺基團。依標準方法脫除胺基保護基後，與如上述製得之P2構築成份，採用用於醯胺鍵形成法之標準方法偶合，如：使用偶合劑如：O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎗六氟磷酸鹽(HATU)，於鹼如：二異丙基胺之存在下，於溶劑如：二甲基甲醯胺中偶合，產生4e。或者，磺醯胺基可在合成後期引進，例如：作為最後一個步驟。此時之胺基酸呈相反之保護型態(亦即未保護之胺基官能基與受保護之酸官能基)，與P2構築成份之酸官能基，採用標準肽偶合條件例如：如上述說明之條件偶合。採用適合所使用保護基之條件脫除酸保護基後，如上述說明與磺醯胺偶合，產生化合物4e。

根據本發明通式VI化合物(其中A為酯或醯胺)之P1構築成份製法係由胺基酸(4a)分別與適當之胺或醇，於形成醯胺或酯之標準條件下反應。根據通式VI化合物(其中A為 $CR^4R^{4'}$)製法係由適當之P1構築成份與P2構築成份依說明於Oscarsson等人Bioorg Med Chem 2003 11(13) 2955-2963與PCT/EP03/10595(2003年9月23日申請)之方法進行偶合，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

包含氮雜肽 P1 殘基，亦即通式 VI 中 M 為 NRu 之化合物製法可使用合適之 P1 氮雜-胺基醯基部份基團與 P2 片段偶合。氮雜-胺基醯基部份基團之製法說明於 M. D. Bailey 等人，J. Med. Chem., 47, (2004), 3788-3799，且舉例說明於反應圖 5 中。

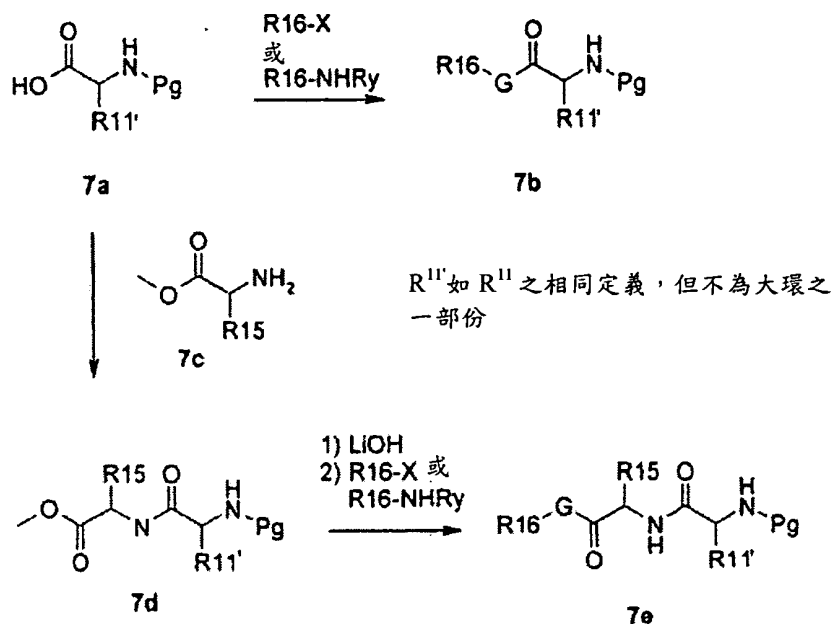


反應圖 5

適當之 N-鏈結側鏈 Ru 引進自商品取得之第三丁基肼之方法可例如：依下文中反應圖 19 之方法，使用適當醛或酮進行還原性胺化反應，產生 N-烷化之肼基甲酸酯 (5a)。由 5a 與所需之氯甲酸酯，於鹼如：三乙基胺或二異丙基乙基胺之存在下，於溶劑如：THF 中縮合，產生 5b。然後，R1' 部份基團可視需要，依特定之 R1' 而定，使用適當條件脫除，如：當 R1' 為苯甲基時，採用催化性氫化反應脫除，產生相應酸。所得酸隨後與所需磺醯胺衍生物，依說明於反應圖 4 之方法反應，產生磺醯胺封端之構築成份。或者，由肼基甲酸酯 5a 與異氰酸酯 R3-N=C=O 反應，產生供製備通式 VI 化合物之構築成份，其中 M 為 NRu，A 為 CONHR³。

封端之 P3 與 P4-P3 構築成份之合成法

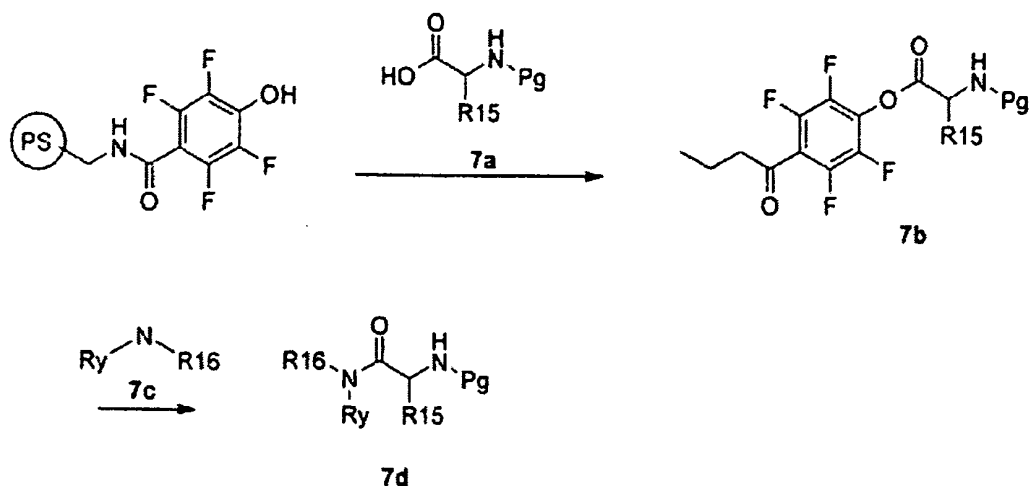
構築成份 R^{16} -G-P3 與 R^{16} -G-P4-P3 可依反應圖 6 之一般說明製備。



反應圖 6

合適之 N-受保護之胺基酸 (6a) 可採用標準肽偶合條件與胺基封端基團 (R^{16} -NHRy) 偶合，如：使用偶合劑，如：HATU、DCC、HOBt，等等，於鹼如：DIEA 或 DMAP 之存在下，於溶劑如：二氯甲烷、氯仿或二甲基甲醯胺或其混合物中，及採用酯形成條件進行，如：形成醯胺，亦即 G 為 NHRy (6b) 時。或者，胺基酸 (6a) 與通式 R^{16} -X (其中 R^{16} 如上述定義與 X 為脫離基團如：鹵離子)，於鹼如：碳酸鈉或氧化銀 (I) 之存在下反應，產生酯，亦即 G 為 O (6b)。另一方面，胺基酸 (6a) 可與第二個 O-受適當保護之胺基酸 (6d)，採用如上述標準肽偶合條件偶合，產生 (6e)。以合適之封端基團 (6b) 置換酯基，產生適用於製備根據本發明化合物之片段 (6f)，其中 m 與 n 為 1。

當 G 為 N-Ry 時，封端之 P3 或 P2 構築成份亦可於固態擔體上製備，其實例示於反應圖 7 中。



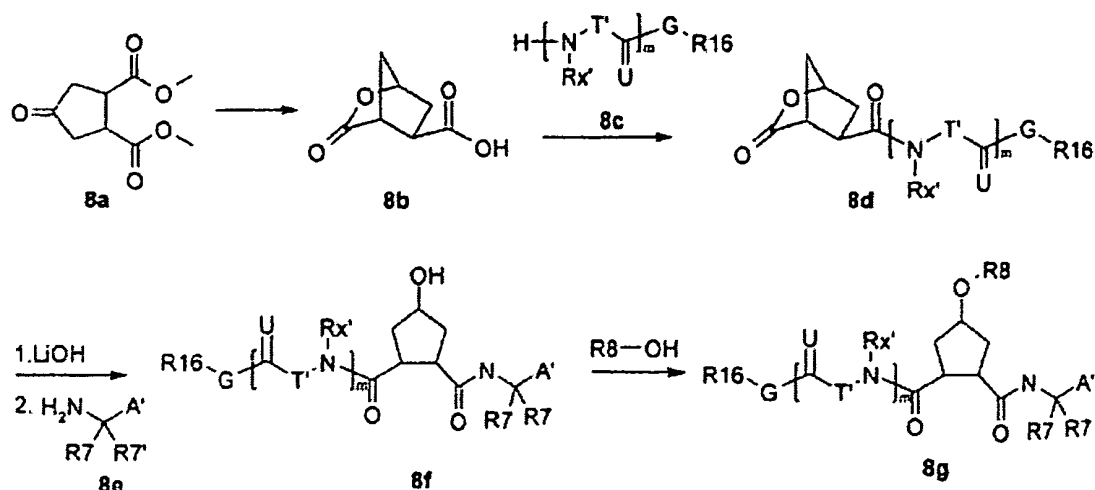
反應圖 7

受適當之 N-保護基，例如：Boc 保護之胺基酸 (7a) 可固定在固態擔體上，其實例為 Agronaut 樹脂 PS-TFP，由胺基酸與所需之固態擔體，於偶合劑如：N,N'-二異丙基碳化二亞胺與鹼如：DMAP 之存在下，於溶劑如：二氯甲烷與二甲基甲醯胺中反應。固定化之胺基酸 (7b) 隨後再與合適之封端基團 (7c) 自擔體上裂解，產生適用於製備根據本發明化合物之片段 (7d)，其中 m 或 n 為 1。可視需要在脫除胺基保護基後，由適當之胺基酸採用標準方法偶合，產生適用於製備根據本發明化合物之片段，其中 m 與 n 為 1。

P2 構築成份之製法與引進

製備含 5 員飽和 P2 主幹之化合物之典型途徑示於反應圖

8。



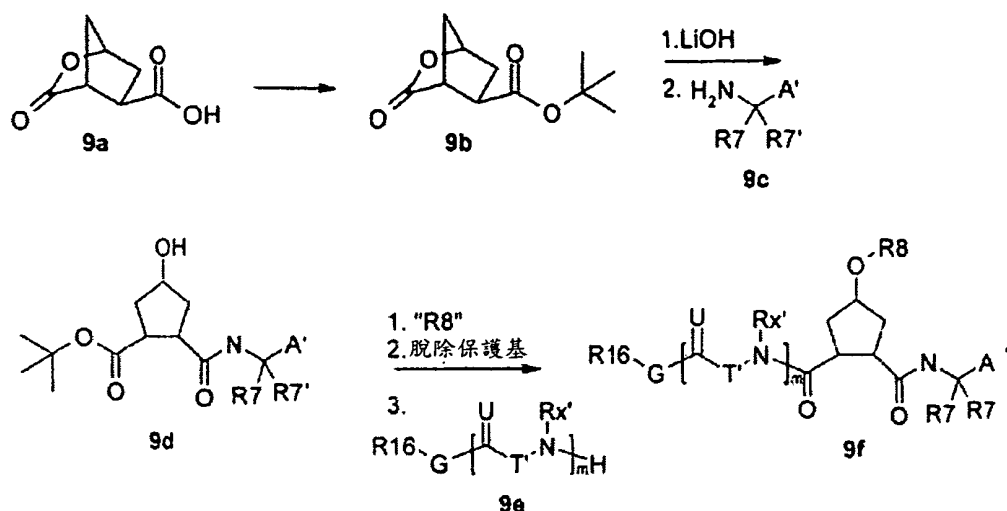
Rx'與T分別如Rx與T之相同定義，但不為大環之一部份。
A'為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或CR⁴R^{4'}。

反應圖 8

環狀主幹(8b)製法為例如：由3,4-雙(甲氧基羰基)環戊酮(8a)(其說明於Rosenquist等人之Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129)經還原劑如：氫硼化鈉，於溶劑如：甲醇中還原成酮基後，水解酯，最後於乙酸酐中，在吡啶之存在下進行封環，所得之雙環酸(8b)可再與所需之P3片段(8c)、P3-P4片段或封端基團R¹⁶-NHRy之胺官能基，採用習知之肽偶合條件，如：使用HATU與二異丙基胺，於溶劑如：二甲基甲醯胺中偶合，產生(8d)。以例如：氫氧化鋰打開內酯(8d)，產生之酸再與P1構築成份或所需P1片段之前體(8e)之胺基，採用習知之肽偶合條件偶合。碳環之R⁸-取代基可經由例如：米茲諾反應，如上述與適當醇反應或依上述任何其他合適方法引進。當R⁷、R^{7'}與A'包含官能基時，其可依習此相關技藝之人士已知之方法適當保護，參見例如：如上述Bodanzky或Greene之文獻。

反應圖9出示另一種製備含飽和P2主幹之式VI化合物之

方法，其中該構築成份係以相反順序引進，亦即先引進P1片段後，再引進封端基團、P3或P3-P4構築成份。



$\text{R}^{\text{x}'}$ 與T分別如Rx與T之相同定義，但不為大環之一部份。
 A' 為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或 CR^4R^4 。

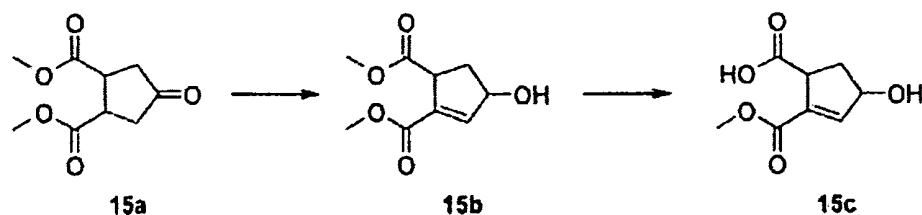
反應圖 9

保護(9a)之酸基團，例如：以第三丁酯之方式保護時，係以二碳酸二-第三丁酯，於鹼如：二甲基胺基吡啶與三乙胺之存在下，於溶劑如：二氯甲烷，中處理，產生酯(9b)。依反應圖 13之方法打開內酯及與P1構築成份(9c)偶合或直接與P1片段之胺基偶合，產生(9d)。如上述引進 R^8 -取代基後，由酯在酸性條件下，如：三氟乙酸與三乙基矽烷，於溶劑中，如：二氯甲烷中脫除酸保護基團，最後與P3構築成份(9e)、P3-P4構築成份或封端基團 $\text{R}^{16}-\text{NHR}^y$ 偶合，如上述產生(9f)。當 R^7 、 $\text{R}^{7'}$ 與 A' 包含官能基時，其可依習此相關技藝之人士已知之方法適當保護，參見例如：如上述Bodanzky或Greene之文獻。

用於製備式VI化合物之不飽和P2主幹可以環戊烯為例說

明如下。

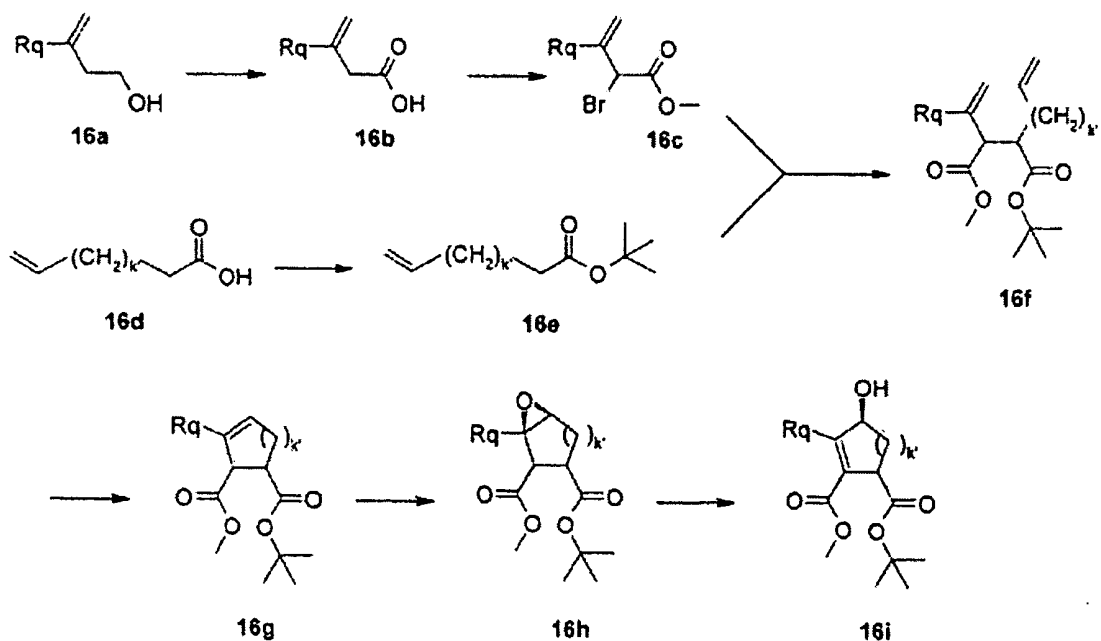
環戊烯主幹之典型製法說明於反應圖 10。



反應圖 10

依 Dolby 等人之 J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 之說明，由 3,4-雙(甲氧基羰基)環戊酮(10a)進行溴化-消去反應後，使用還原劑如：氫硼化鈉還原酮官能基，產生不飽和羥基化合物(10b)。採用例如：氫氧化鋰，於溶劑如：二噁烷與水之混合物中選擇性水解酯，產生羥基取代之單酯衍生物(10c)。

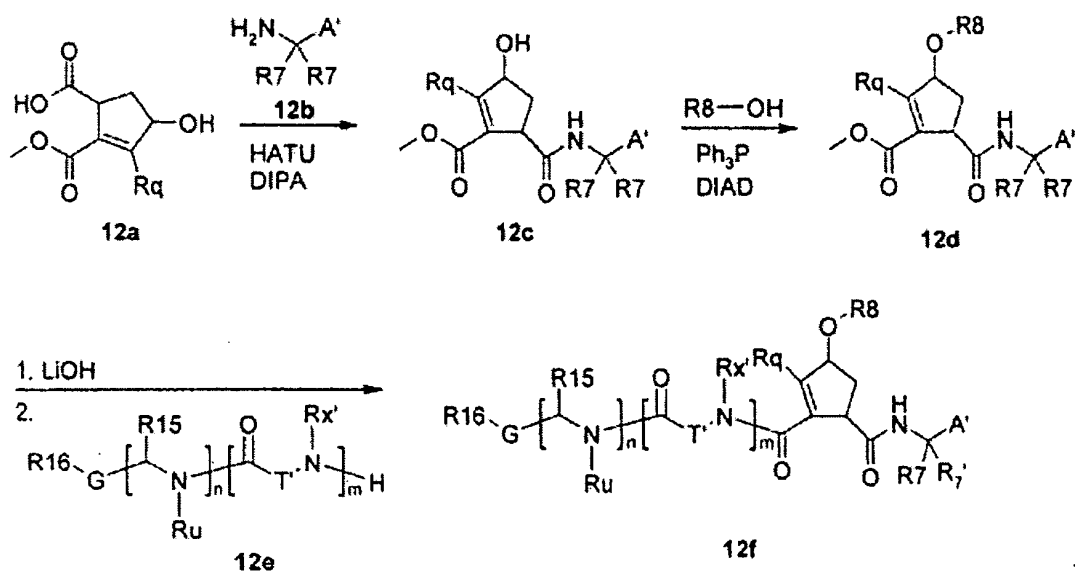
Rq 不為氫之不飽和 P2 構成主幹中，如：甲基化環戊烯主幹可依反應圖 11 所示製備。



反應圖 11

由自商品取得之3-甲基-3-丁烯-1-醇(11a)使用氧化劑如：氯甲酸吡啶鎂鹽氧化後，以乙醯氯、溴與甲醇處理，產生 α -溴酯(11c)。所得酯(11c)可與烯醇鹽(11e)反應，例如：由相應之第三丁酯經鹼如：二異丙基胺化鋰，於溶劑如：四氫呋喃中處理，產生烷化之化合物(11f)。第三丁基酯(11e)之製法可由相應之自商品取得之酸(11d)(其中k'為1至3)，經二碳酸二-第三丁酯，於鹼如：二甲基胺基吡啶之存在下處理。(11f)如上述經烯烴複分解反應進行環化後，產生環戊烯衍生物(11g)。由(11g)使用雅各(Jacobsen)不對稱環氧化法，進行選擇性環氧化反應，產生環氧化物(11h)。最後，添加鹼如：DBN(1,5-重氮雙環-[4.3.0]壬-5-烯)，產生醇(11i)。可視需要例如：採用觸媒如：鈀/碳進行催化性氫化反應，還原化合物(11i)之雙鍵，產生相應之飽和化合物。

所得之環狀主幹可如上述用於完成抑制劑序列。其實例示於反應圖12。

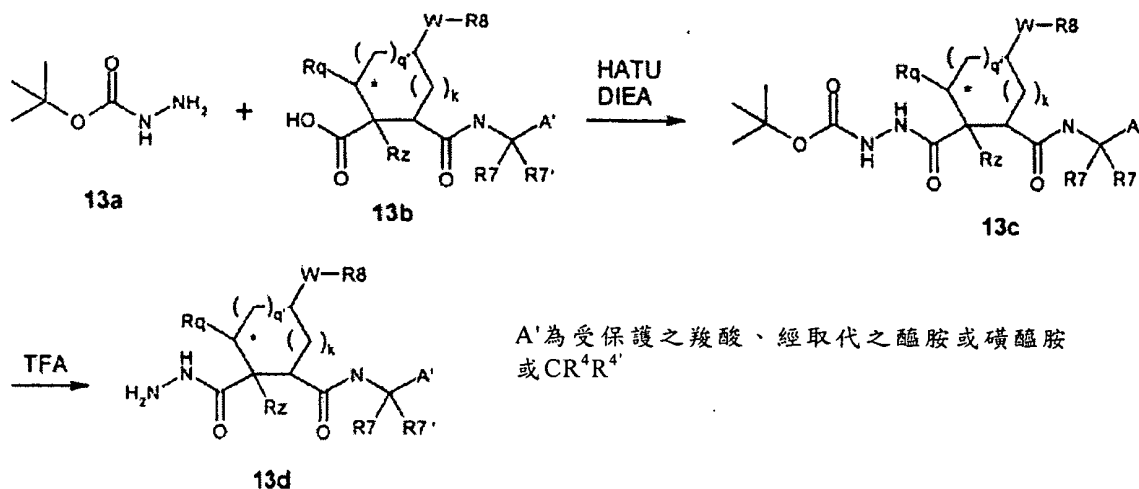


Rx'與T分別如Rx與T之相同定義，但不為大環之一部份。
A'為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或CR⁴R^{4'}。

反應圖 12

P1-構築成份或其合適前體(12b)之胺基可採用標準醯胺偶合條件，如：使用HATU，於鹼如：二異丙基苯基胺，等等之存在下，與環戊烯衍生物(12a)之酸偶合後，引進R⁸-取代基，例如：如上述採用米茲諾條件，產生(12d)。水解其餘酯後，與所需P3或P3-P4構築成份(12e)進行醯胺偶合，隨後可視需要操作P1部份，產生根據通式VI之含環戊烯化合物(12f)。當R⁷、R^{7'}與A'包含官能基時，其可依習此相關技藝之人士已知之方法適當保護，參見例如：如上述Bodanzky或Greene之文獻。

含有直接連接P2單位之胍基之化合物，亦即P3與P4不存在及G為NR_jNR_j時，其製法示於反應圖13。

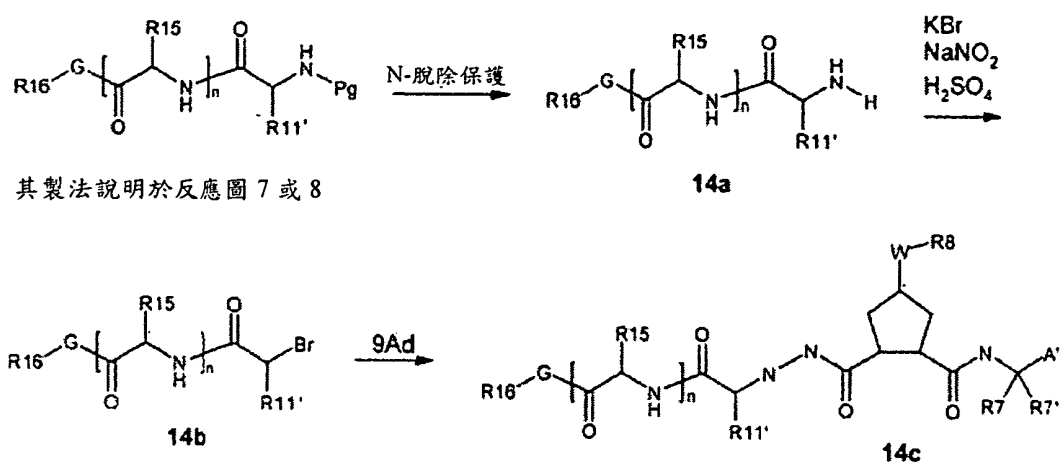


反應圖 13

胍基甲酸第三丁酯(13a)(其可視需要經烷基取代在一個或兩個氮上)與酸(13b)於肽偶合條件下，如：使用HATU及DIEA，於溶劑如：DMF中反應，產生13c。可視需要依標準方法脫除boc基團，如：以例如：TFA，於合適溶劑如：二氯甲烷中進行酸處理，產生含胍衍生物(13d)。或者，可

改由任何適當之胍衍生物，如：嗎啉-1-基胺、六氫吡啶-1-基胺，等等替代胍基甲酸第三丁酯衍生物與酸(13b)連接。

所得化合物可進一步藉由P3或P4-P3構築成份與化合物13d之一級胺偶合而延長，例如：反應圖14所示。

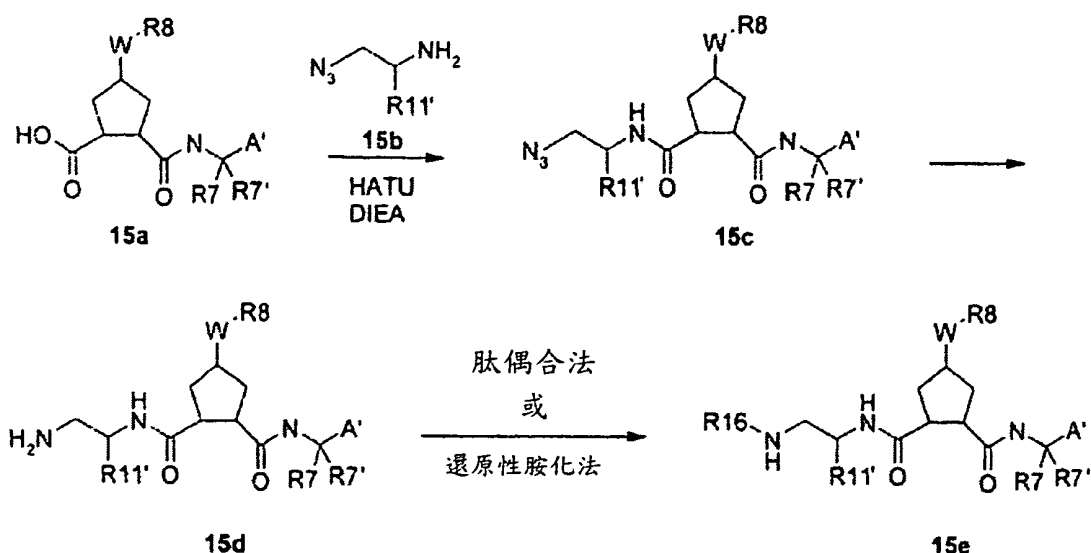


R^{11'}如R¹¹之相同定義，但不為大環之一部份。
A'為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或CR⁴R^{4'}。

反應圖 14

由 α -胺基化合物(14a)經亞硝酸鈉、溴化鉀與硫酸處理(Yang等人, J. Org. Chem. (2001), 66, 7303-7312)，產生相應之 α -溴化合物(14b)，當與如上述衍生物(13d)反應時，產生含胍衍生物(14c)。

P3單位缺少羧基之化合物可依反應圖15製備，其以環戊烷衍生物作為P2主幹為例說明。

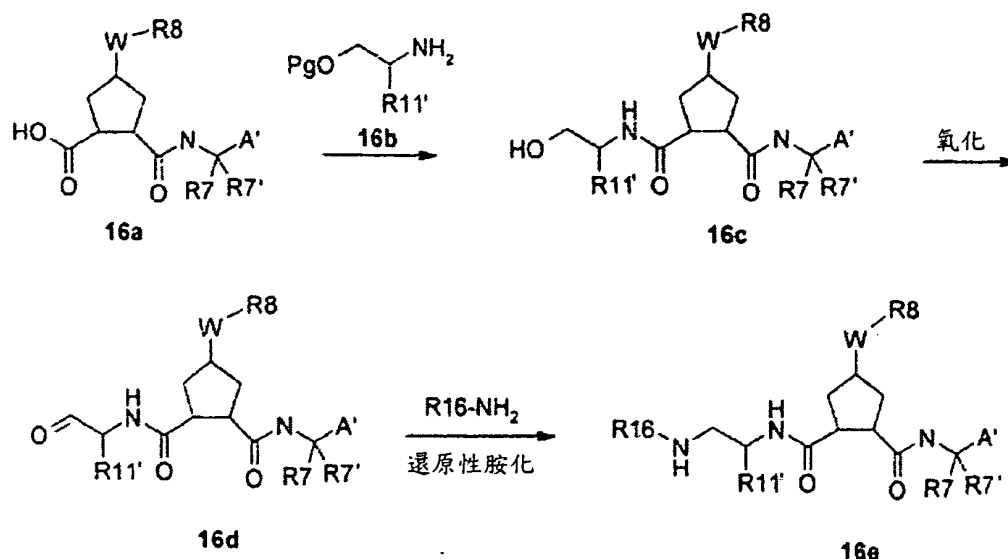


$R^{11'}$ 如 R^{11} 之相同定義，但不為大環之一部份。
 A' 為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或 CR^4R^4 。

反應圖 15

可由酸(15a)與胺基疊氮化物衍生物(15b)(其係依文獻中已知之方法製備)，採用標準肽偶合條件偶合，產生醯胺衍生物(15c)。疊氮化物官能基經例如：聚合物所結合之三苯基膦，於溶劑如：甲醇中還原或經任何其他合適之還原法，產生中間物(15d)，繼續與酸於肽偶合條件下反應或與胺，於還原性胺化反應下反應，分別產生醯胺與二級胺。

反應圖 16 出示另一項製備 P3 單位中缺少羧基之化合物之途徑。



$\text{R}^{11'}$ 如 R^{11} 之定義，但不為大環之一部份。

A' 為受保護之羧酸、經取代之醯胺或磺醯胺或 $\text{CR}^4\text{R}^{4'}$ 。

反應圖 16

反應圖 15 中之疊氮化物衍生物 (15b) 可改用相應之可視需要受保護之羥基衍生物 (16b) 替代，與酸 (16a) 偶合，因此引進一級醇。醇 (16c) 可視需要在脫除保護基後，經合適之氧化劑氧化，如，例如：狄斯-馬丁過碘烷 (Dess-Martin periodinane)，形成相應之醛。該醛與所需胺，於還原性胺化反應中，使用如：例如：聚苯乙烯所結合之氰基氫硼化物，於溶劑如：THF 反應，產生胺衍生物 (16e)。

或者，醇 (16c) 可與合適之醯化或烷化劑，於適當條件下反應，分別產生酯與醚化合物，亦即通式 VI 中 G 為 O。

隨後由所形成之醇與合適之醯化或烷化劑，使用適當條件反應，分別產生酯與醚化合物，亦即通式 VI 中 G 為 O。

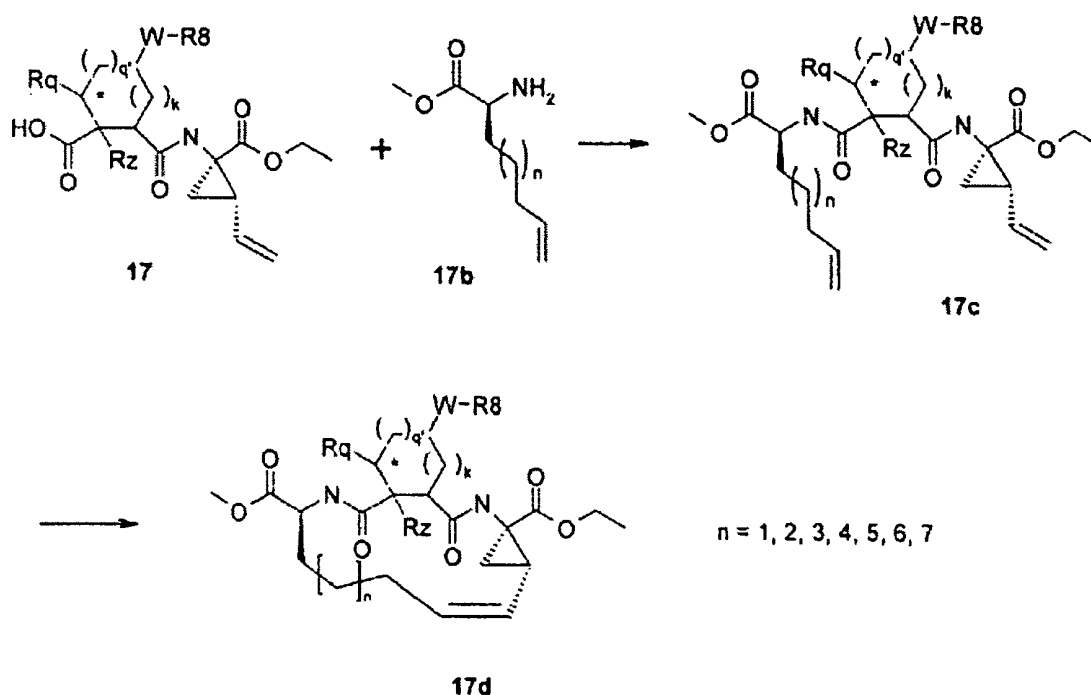
雖然反應圖 15 與 16 以環戊烷衍生物 (亦即式 VI 中 q' 為 0 與 k 為 1) 為例說明，但咸了解，相應之方法亦適用於其他式 VI 化合物。

當 R^7 、 $R^{7'}$ 與 A' 包含官能基時，其可依習此相關技藝之人士已知之方法適當保護，參見例如：如上述Bodanzky或Greene之文獻。

大環化合物之形成法

根據本發明化合物中伸烷基鏈由 $R^7/R^{7'}$ 環烷基延伸至 R^x 、 R^d 或 R^{11} 而形成大環時，其製法說明於下文中。合適之P1、P2與P3構築成份或其前體可採用如上述方法共同偶合後，進行封環反應(形成大環)。P2構築成份之取代基 $W-R^8$ 可經由如上述米茲諾反應，在形成大環之前或之後引進，或可由所需之經取代之脯胺酸類似物或碳環進行組合。由 $R^7/R^{7'}$ 環烷基延伸至 R^{11} 之大環結構中含適當側鏈之P3胺基酸可依WO 00/59929之說明製備。

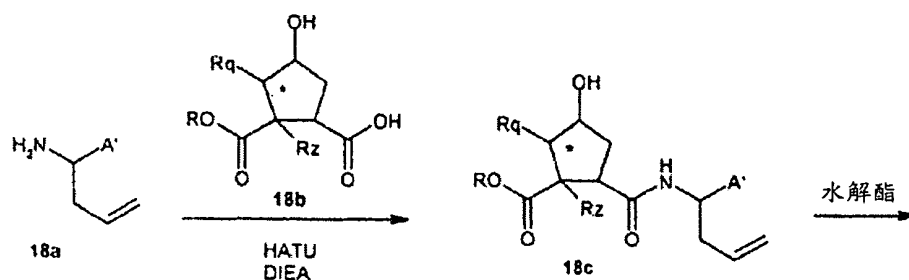
大環化合物之典型合成法示於反應圖17，其說明具有螺環丙基P1之化合物之製法，其中該大環包含P3側鏈。

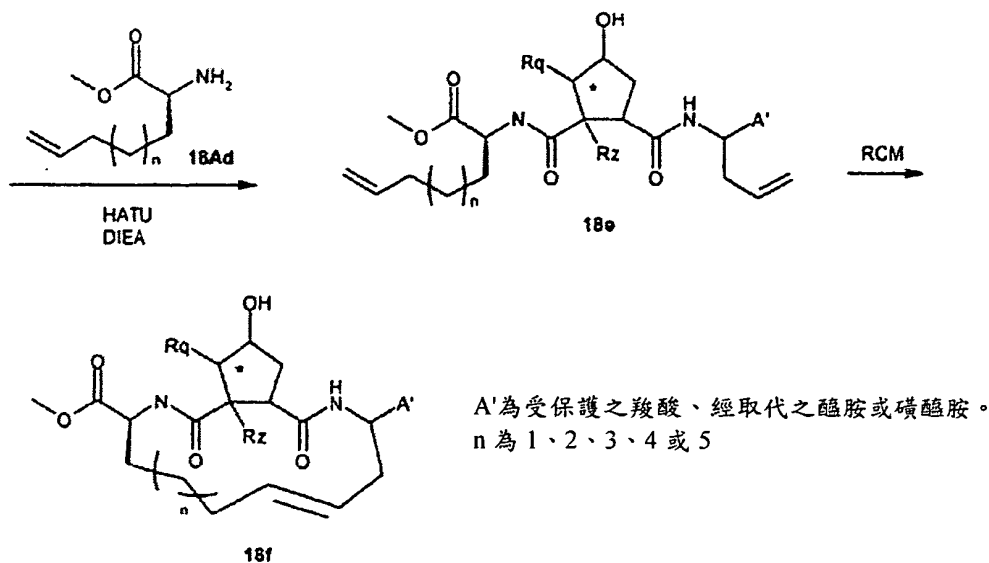


反應圖 17

由酸衍生物(17a)與適當之酸受保護之胺基酸(17b)使用如上述標準肽偶合條件偶合，產生(17c)。大環之形成法可採用烯烴複分解反應，使用以Ru為主之觸媒進行，如：Miller, S.J., Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614, Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799與Huang等人，J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678說明之方法。亦咸了解，此反應可使用含其他過渡金屬如：Mo之觸媒。可視需要分別採用相關技藝已知之標準氫化法與/或水解法還原雙鍵與/或水解乙酯。或者，可選擇性水解甲酯後，依標準肽偶合條件與R¹⁶-G-P4構築成份偶合。如上述之相應碳環類似物亦可採用說明於反應圖17之大環形成步驟。當鏈結基包含氮原子時，該封環法可依WO 00/59929之說明進行還原性胺化反應。

P1部份中沒有環丙基部份基團之大環化合物(亦即大環直接自R⁷之相鄰碳上肽主幹延伸)可採用本文說明之方法製備。其中使用5員環烷基衍生物作為P2主幹之實例示於反應圖18。



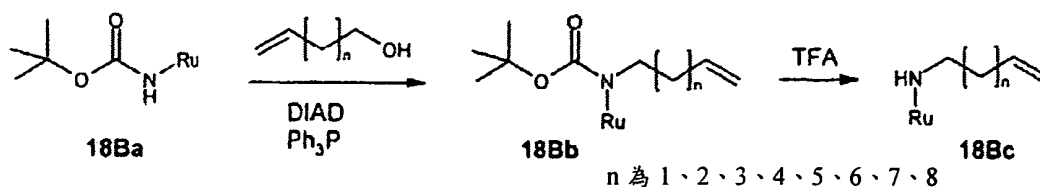


反應圖 18

合適之烯丙基甘氨酸衍生物(18a)與P2主幹(18b)之酸官能基使用標準肽偶合條件偶合時，產生醯胺衍生物(18c)。水解酯基後，與經烯烴取代之胺基酸(18d)進行肽偶合反應，產生醯胺化合物(18e)。然後使用例如：赫達-格布觸媒(Hoveyda-Grubbs catalyst)進行封環複分解反應，產生大環化合物(18f)。

雖然反應圖 18 出示使用具有未經取代之羥基之P2主幹合成法，但咸了解，亦可在例如：反應圖 9 或 10 所示合成法中任何合宜階段引進R⁸取代基，或可採用本文所說明任何方法，在環複分解反應之後引進，亦即引進至化合物 18f 上。

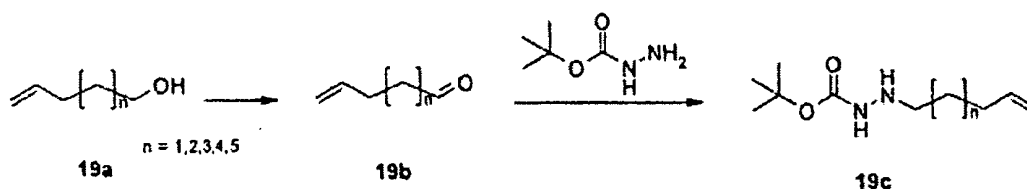
用於製備其中大環自P3片段中醯胺態氮延伸，亦即通式 VI 中 Rx 為 J 之化合物或製備其中P3與P4片段不存在，亦即通式 VI 中 m 與 n 為 0，G 為 NR_j之化合物時，其構築成份典型地可依反應圖 18B 所示製備。



反應圖 18B

胺甲酸酯18Ba(其可自商品取得或很容易例如：由所需烷基胺與二碳酸二-第三丁基酯反應製得)可與適當之 ω -不飽和醇，於米茲諾條件下反應，產生烷化之胺甲酸酯(18Bb)。由18Bb在酸性條件下處理，如，例如：以三氟乙酸，於溶劑如：二氯甲烷中處理，產生游離胺(18Bc)，其可採用前述任何方法連接P2片段。

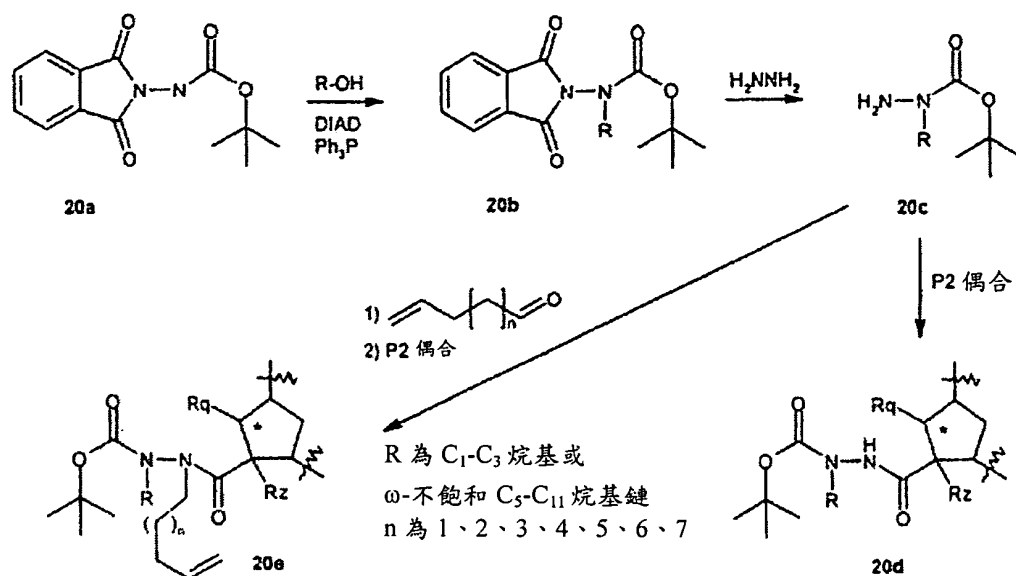
含胍基之大環結構(亦即通式 VI 中 T 為 NR_d 或 m 與 n 為 0, G 為 NR_jNR_j)之製法可連接 N-經適當烷化之胍基甲酸酯衍生物與 P2 片段。烷化之胍基甲酸酯衍生物製法說明於例如：
反應圖 19。



反應圖 19

適當醇(19a)可依合適氧化法氧化，如，例如：使用N-甲基嗎啉氧化物與四丙基銨過釕酸鹽，於溶劑如：二氯甲烷中處理，產生醛(19b)。由胍基甲酸第三丁酯與所得醛進行還原性烷化法，產生所需之N-烷化構築成份(19c)。或者，可改用任何所需胍衍生物如：嗎啉-1-基胺、六氫吡啶-1-基胺，等等替代胍基甲酸第三丁酯與醛19b反應。

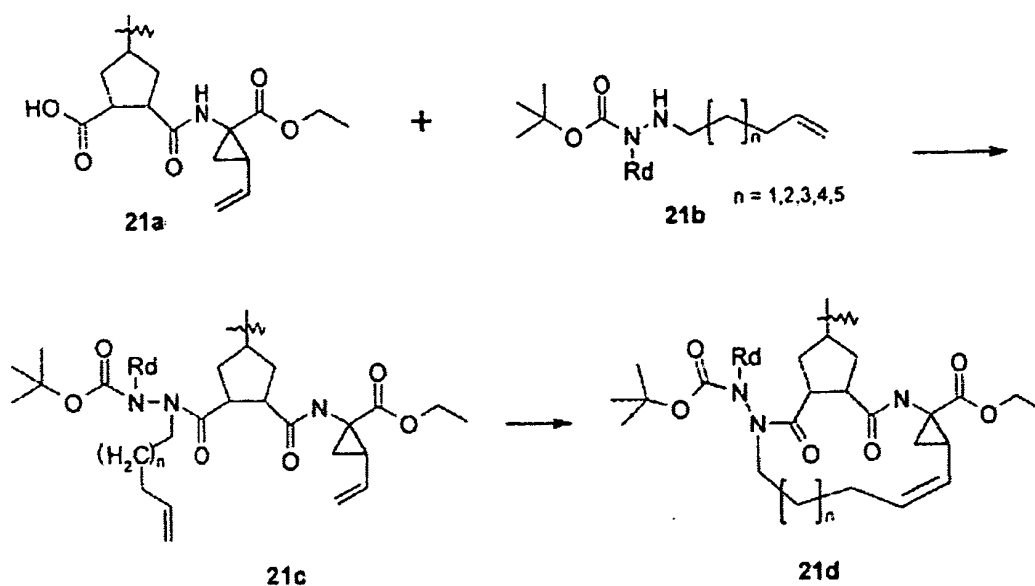
反應圖20說明適合製備其中胼基之"外圍"氮經適合繼續形成大環之 ω -不飽和烷基鏈進行烷化或經任何其他合適烷基烷化之化合物之構築成份合成法。



反應圖 20

經適當保護之胼衍生物，例如：(1,3-二氧代基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-胺甲酸第三丁酯(20a)(其很容易由習此相關技藝之人士製備)與所需醇R-OH，於米茲諾條件下反應，產生N-烷化之胼化合物(20b)。酞醯亞胺基之脫除法係以胼或其衍生物如：胼水合物或胼乙酸鹽處理，產生胼基甲酸酯(20c)。所得之一級胺可採用如上述任何方法與任何所需P2片段偶合，產生脲衍生物(20d)，或可採用例如：反應圖19所示之還原性胺化法進一步烷化後，如上述與P2片段偶合，產生20e。

反應圖21舉例說明含胼之P3構築成份與環戊烷主幹偶合後，形成大環之方法。



反應圖 21

由胍基甲酸酯衍生物(21b)與P2-P1構築成份(21a)使用標準肽偶合條件偶合，產生中間物(21c)。(21c)經反應圖18說明之烯烴複分解反應進行封環，產生大環化合物(21d)。

用於本文中之術語"N-保護基"或"N-受保護"意指彼等可保護胺基酸或肽之N-末端或保護胺基對抗合成期間不期望反應之基團。常用之N-保護基揭示於Greene，"有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)" (John Wiley & Sons, New York, 1981)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。N-保護基包括醯基，如：甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氯乙醯基、三氯乙醯基、酞醯基、鄰硝基苯氧乙醯基、 α -氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基，等等；磺醯基，如：苯磺醯基、對甲苯磺醯基，等等；胺甲酸酯形成基團，如：苯甲基氧羰基、對氯苯甲基氧羰基、對甲氧基苯甲基氧羰基、對硝基

苯甲基氧羰基、2-硝基苯甲基氧羰基、對溴苯甲基氧羰基、3,4-二甲氧基苯甲基氧羰基、4-甲氧基苯甲基氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲基氧羰基、3,4,5-三甲氧基苯甲基氧羰基、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苯甲基氧羰基、二苯甲基氧羰基、第三丁氧基羰基、二異丙基甲氧基羰基、異丙基氧羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙基氧羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、環戊基氧羰基、金剛烷基氧羰基、環己基氧羰基、苯基硫羰基，等等；烷基，如：苯甲基、三苯基甲基、苯甲基氧甲基，等等；與矽烷基，如：三甲矽烷基，等等。有利之N-保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、特戊醯基、第三丁基乙醯基、苯基磺醯基、苯甲基、第三丁氧基羰基(BOC)與苯甲基氧羰基(Cbz)。

本文所使用之羥基保護基意指可在合成期間保護羥基對抗不期望反應之取代基，如：彼等揭示於Greene, "有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)" (John Wiley & Sons, New York, 1981)之O-保護基團。羥基保護基包括經取代之甲基醚，例如：甲氧基甲基、苯甲基氧甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、第三丁基與其他低碳數烷基醚，如：異丙基、乙基，尤指甲基、苯甲基與三苯基甲基；四氫吡喃基醚；經取代之乙基醚，例如：2,2,2-三氯乙基；矽烷基醚，例如：三甲矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基與第三丁基二苯矽烷基；

及由羥基與羧酸反應製得之酯，例如：乙酸酯、丙酸酯、苯甲酸酯，等等。

治療黃熱病毒如：HCV所引起之病症時，典型地係投與式VI化合物，使血漿濃度達約100至5000 nM，如：300至2000 nM。其相當於劑量比例(依調配物之生體可用率而定)在0.01至10毫克/公斤/天，較佳為0.1至2毫克/公斤/天。對正常成人之典型劑量約0.05至5克/天，較佳為0.1至2克，如：500-750毫克，一天分一至四次劑量單位投藥。如同所有藥物，投藥量將依患者之體型及代謝情形，及感染之嚴重性而定，可能需為同時進行之投藥法進行調整。

抗病毒療法之良好處方中，式VI化合物典型地與其他HCV療法共同進行，以避免產生抗藥性突變株。此等其他HCV抗病毒療法包括利巴菲林(ribavirin)、干擾素，包括聚乙二醇化干擾素。此外，許多核苷類似物與蛋白酶抑制劑已在臨床或臨床前期發展階段，將來可用於與本發明化合物共同投藥。

因此，本發明另一方面係提供一種組合物，其包含一般劑量單位之式VI化合物與至少另一種HCV抗病毒，如：任何說明於下文中之劑型，但尤指口服用錠劑或膠囊或供口服或注射之液體懸浮液或溶液。本發明另一方面提供一種治療或預防黃熱病毒，如：HCV感染之方法，其包括依序或同時投與式VI化合物與至少另一種HCV抗病毒劑。本發明之相關方面提供一種患者用套組，其包含式VI化合物之第一種醫藥組合物(最好呈單位劑型)與通常包裝在患者用

套組中之分開容器內第二HCV抗病毒劑之第二種醫藥組合物(典型地亦呈單位劑型)。患者用套組亦宜提供印在包裝或容器上或印在包裝中插頁之說明書，指示各醫藥組合物係同時或依序投藥。

許多HCV患者會同時感染或特別容易感染其他傳染病。因此本發明另一方面提供一種組合療法，其包括由本發明化合物與相同劑量單位之至少另一種抗感染藥物共同調配或共同包裝。本發明化合物與至少另一種抗感染劑可同時或依序投藥，典型地，以相應於相關藥劑單一療法時之劑量投藥。然而，某些抗感染劑可能誘發增效性反應，因此兩種活性成分中之一或二者之投藥劑量可以低於其相應之單一療法時之劑量。例如：容易被Cyp3A4快速代謝之藥物中，可共同投與HIV蛋白酶抑制劑利特諾菲(ritonavir)，以降低投藥劑量。

與HCV之典型共同感染或超級感染包括B型肝炎病毒或HIV。因此，本發明化合物宜與至少一種HIV抗病毒劑與/或至少一種HBV抗病毒劑共同投藥(可含在相同劑量單位中共同包裝或分開包裝成劑量單位)。

代表性HIV抗病毒劑包括NRTI，如：阿洛弗定(alovudine)(FLT)、索弗定(zudovudine)(AZT，ZDV)、斯弗定(stavudine)(d4T，Zerit)、賽嗒本(zalcitabine)(ddC)、狄諾辛(didanosine)(ddI，Videx)、阿卡菲(abacavir)(ABC，Ziagen)、蘭弗定(lamivudine)(3TC，EpiVir)、安其本(emtricitabine)(FTC，Emtriva)、洛西菲(racevir)(消旋性

FTC)、艾德菲 (adefovir)(ADV)、恩德菲 (entacavir)(BMS 200475)、洛弗定 (alovudine)(FLT)、丹洛菲富馬酸鹽 (tenofovir disoproxil fumarate)(TNF, Viread)、安達菲 (amdoxavir)(DAPD)、D-d4FC(DPC-817)、-dOTC(Shire SPD754)、抑嗒本 (elvucitabine)(Achillion ACH-126443)、BCH 10681(Shire)、SPD-756、拉希菲 (racivir)、D-FDOC、GS7340、INK-20(硫醚磷脂 AZT, Kucera)、2'3'-二去氧-3'-氟鳥嘌呤核苷 (FLG) 與其前藥, 如: MIV-210、利弗斯 (reverset)(RVT, D-D4FC, Pharmasset DPC-817)。

代表性 NNRTI 包括狄弗定 (delavirdine)(Rescriptor)、抑吩斯 (efavirenz)(DMP-266, Sustiva)、尼法平 (nevirapine)(BIRG-587, Viramune)、(+)-綿毛胡桐內酯 (calanolide) A 與 B (Advanced Life Sciences 藥廠)、卡普靈 (capravirine)(AG1549f S-1153; Pfizer 藥廠)、GW-695634 (GW-8248; GSK 藥廠)、MIV-150 (Medivir)、MV026048 (R-1495; Medivir AB/Roche 藥廠)、NV-0522 (Idenix Pharm. 藥廠)、R-278474 (Johnson & Johnson 藥廠)、RS-1588 (Idenix Pharm. 藥廠)、TMC-120/125 (Johnson & Johnson 藥廠)、TMC-125 (R-165335; Johnson & Johnson 藥廠)、UC-781 (Biosyn Inc. 藥廠) 與 YM215389 (Yamanouchi 藥廠)。

代表性 HIV 蛋白酶抑制劑包括 PA-457 (Panacos)、KPC-2 (Kucera Pharm. 藥廠)、5 HGTV-43 (Enzo Biochem 藥廠)、安普菲 (amprenavir)(VX-478, Agenerase)、阿坦菲 (atazanavir)(Reyataz)、茆得菲硫酸鹽 (indinavir sulfate)(MK-639,

Crixivan)、利希法(Lexiva)(弗賽普菲鈣鹽(fosamprenavir calcium), GW-433908或908, VX-175)、利特諾菲(ritonavir)(Norvir)、絡普菲(lopinavir)+利特諾菲(ritonavir)(ABT-378, Kaletra)、特普菲(tipranavir)、尼納菲甲磺酸鹽(nelfinavir mesylate)(Viracept)、賽克菲(saquinavir)(Invirase, Fortovase)、AG1776(JE-2147、KNI-764; Nippon Mining Holdings藥廠)、AG-1859(Pfizer藥廠)、DPC-681/684(BMS)、GS224338; Gilead Sciences藥廠)、KNI-272(Nippon Mining Holdings藥廠)、Nar-DG-35(Narhex)、P(PL)-100(P-1946; Procyon Biopharma藥廠)、P-1946(Procyon Biopharma藥廠)、R-944(Hoffmann-LaRoche藥廠)、RO-0334649(Hoffmann-LaRoche藥廠)、TMC-114(Johnson & Johnson藥廠)、VX-385(GW640385; GSK/Vertex)、VX-478(Vertex/GSK)。

其他HIV抗病毒劑包括侵入抑制劑，包括融合抑制劑、CD4受體之抑制劑、CCR5共受體之抑制劑及CXCR4共受體之抑制劑或其醫藥上可接受之鹽類或前藥。侵入抑制劑實例為AMD-070(AMD11070; AnorMed)、BlockAide/CR(ADVENTRX Pharm.藥廠)、BMS 806(BMS-378806; BMS)、安弗定(Enfuvirtide)(T-20, R698, Fuzeon)、KRH1636(Kureha Pharmaceuticals藥廠)、ONO-4128(GW-873140, AK-602, E-913; ONO Pharmaceuticals藥廠)、Pro-140(Progenics Pharm.藥廠)、PRO542(Progenics Pharm.藥廠)、SCH-D(SCH-417690; Schering-Plough藥廠)、T-1249(R724; Roche/Trimeris藥廠)、TAK-220(Takeda Chem. Ind.藥廠)、

TNX-355(Tanox藥廠)與UK-427,857(Pfizer藥廠)。整合酶抑制劑實例為L-870810(Merck & Co.藥廠)、c-2507(Merck & Co.藥廠)與S(RSC)-1838(shionogi/GSK)。

HBV抗病毒劑實例包括艾德菲(adefovir dipivoxil)(Hepsera藥廠)，尤指蘭弗定(lamivudine)與2'3'-二去氧-3'-氟鳥嘌呤核苷(FLG)與其前藥，如：MIV-210、FLG之5'-O-纈胺鹽基-L-乳鹽基前藥。後項HBV抗病毒劑特別適合活性對抗HIV。

雖然該活性劑可單獨投藥，但最好呈醫藥調配物之一部份投藥。此等調配物將包含如上述定義之活性劑及一種或多種可接受之載劑或賦形劑，及可視需要選用之其他醫療成份。載劑必需可與其他調配物成份相容且對接受者無害。

調配物包括彼等適合經直腸、鼻、局部(包括頰內與舌下)、陰道或非經腸式(包括皮下、肌內、靜脈內與真皮內)投藥法，但較佳調配物為口服用調配物。調配物宜呈單位劑型，例如：錠劑與持續釋放性膠囊，其可採用醫藥技藝習知之方法製備。

此等方法包括之步驟為混合如上述定義之活性劑與載劑。通常，調配物製法為均勻混合活性劑與液態載劑或細碎固態載劑或二者，然後若必要時，使產物成型。本發明亦包括製備醫藥組合物之方法，其包括組合或混合式VI化合物或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑或媒劑。若醫藥調配物之製法涉及均勻混合醫藥賦形劑與呈鹽型之活性成份時，則通常最好使用非鹼性，亦即酸性或中

性之賦形劑。本發明中口服用調配物可呈分開之單位，如：分別包含預定量活性劑之膠囊、膜衣錠或錠劑；呈粉劑或粒劑；活性劑含於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或含油水性液態乳液或含水油性液態乳液及大丸劑，等等。

口服用組合物方面(例如：錠劑與膠囊)，合適之載劑包括媒劑如：常見之賦形劑，例如：結合劑，例如：糖漿、金合歡膠、明膠、山梨糖醇、黃耆膠、聚乙烷基吡咯啉酮(Povidone)、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、蔗糖與澱粉；填料與載劑，例如：玉米澱粉、明膠、乳糖、蔗糖、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、磷酸二鈣、氯化鈉與藻酸；及潤滑劑，如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈉與其他硬脂酸金屬鹽、硬脂酸、甘油硬脂酸酯、矽酮油、滑石、蠟、油類與膠體矽石。亦可使用調味劑，如：薄荷、冬青油、櫻桃香料，等等。可能需添加著色劑，使劑型較容易辨認。錠劑亦可採用相關技藝已知之方法包覆包衣。

錠劑可採用壓縮或模塑方法製備，可視需要選用一種或多種附屬成份。壓縮錠劑製法可於合適機器中壓縮自由流動型式之活性劑，如：粉末或顆粒，可視需要與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、界面活性劑或勻散劑混合。模塑錠劑製法可由經惰性液體稀釋劑濕化之粉末狀化合物混合物於合適之機器中模塑。錠劑可視需要包覆包衣或刻劃，且可調配成提供緩釋或控制釋放活性劑。

其他適合口服之調配物包括口含錠，其係在調味之基質

中(通常為蔗糖及金合歡膠或黃耆膠)包含活性劑；軟錠劑，其係在惰性基質如：明膠與甘油、或蔗糖與金合歡膠中包含活性劑；及漱口水，其係在合適之液體載劑中包含活性劑。

式VI化合物可形成鹽，且成為本發明另一方面。式VI化合物之合適之醫藥上可接受之鹽包括有機酸之鹽類，尤指羧酸鹽，包括(但不限於)：乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、葡糖酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、泛酸鹽、羥乙磺酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、丁酸鹽、二葡糖酸鹽、環戊酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、草酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、富馬酸鹽、菸酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、酒石酸鹽、乳糖醛酸鹽、特戊酸鹽、樟腦酸鹽、十一碳烷酸鹽與琥珀酸鹽，有機磺酸鹽，如：甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、苯磺酸鹽、對氯苯磺酸鹽與對甲苯磺酸鹽；及無機酸鹽，如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、半硫酸鹽、硫代氰酸鹽、過硫酸鹽、磷酸鹽與磺酸鹽。本發明亦有關式VI化合物之醫藥上可接受或不可接受但可用為合成中間物之鹽類，該鹽部份基團若必要時可被置換。

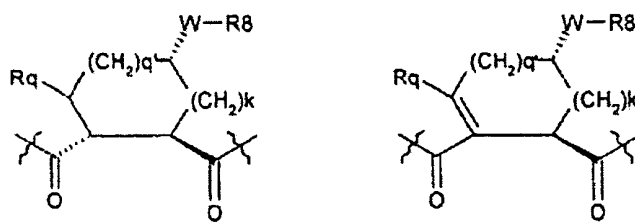
本發明包括式VI化合物之前藥。式VI化合物之前藥為彼等可在投藥給患者後，通常於腸道、肝或血漿中水解釋放式VI化合物之化合物。典型前藥為羥基官能基之醫藥上可

接受之醚，尤指酯(包括磷酸酯)、胺官能基之醫藥上可接受之鹽胺或胺甲酸酯、或羧基官能基之醫藥上可接受之酯。較佳之醫藥上可接受之酯包括烷基酯，包括乙醯基、乙醯基(ethanoyl)、丁醯基、第三醯基、硬脂醯基、與特戊醯基)、磷酸酯與磺酸酯(亦即彼等衍生自 RSO_2OH ，其中R為低碳數烷基或芳基)。醫藥上可接受之酯包括低碳數烷基醚與揭示於WO 00/47561之醚，尤指甲氧基胺基醯基與乙氧基胺基醯基。

本發明化合物具有多個立體中心，因此本發明亦有關於此等立體中心之消旋物與對映異構物。

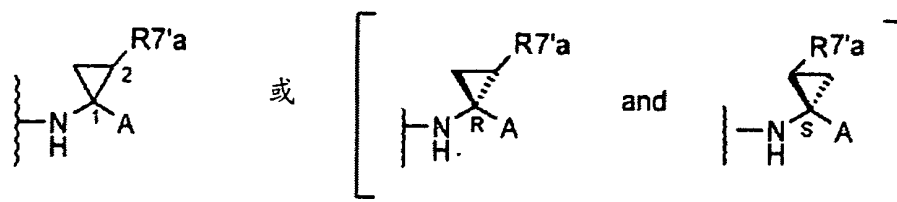
典型地，P3與P4側鏈(亦即 R^{15} 與/或 R^{11})之相應基團之立體化學相當於L-胺基酸組態，但本發明亦有關於此等一個或兩個中心之D-異構物。應注意，不論E部份基團之性質，L組態均為活性，此表示P3與P4典型地相對應習知之多肽移位一個原子，且事實上，相對應反向之肽殘基，如P3與P4所示，因此使胺酸側鏈得以進入與習知肽受質相反之側邊。

環狀P2基團之主幹成份(亦即由P1鹽胺鍵之羰基至P3之羰基)之立體化學典型地係相應於L-脯胺酸。W所鍵結之P2環原子之立體化學典型地如下：

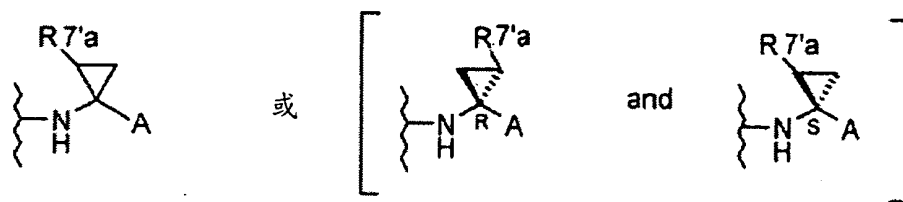


式中 R^7 與 $\text{R}^{7'}$ 共同形成螺烷基，如：螺環烷基之本發明化合物

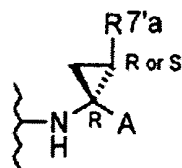
物中典型地在螺環丙基環上包含 $R^{7'a}$ 取代基，其取向與A同側：



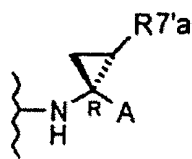
或與A呈反側：



此等螺環丙基環之螺碳宜呈R組態：

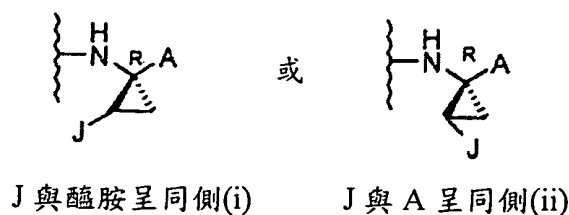


與A相鄰之螺環丙基環上 $R^{7'a}$ 取代基於下列絕對組態中宜呈同側取向：



特別佳為 $R^{7'a}$ 包括乙基，因此1-與2-位置上不對稱碳原子呈R,R組態。或者，較佳 $R^{7'a}$ 包括乙烯基，因此1-與2-位置上不對稱碳原子呈R,S組態。

若本發明化合物為包含J基團之大環時，則J較佳為由部份結構(i)或(ii)代表之非對映異構物：



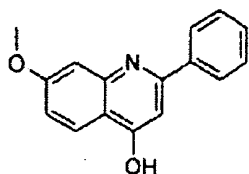
尤指其中 J 與 A 呈同側。

【實施方式】

具體實施例之詳細說明

本發明多項具體實施例將參考下列不限制之實例說明。

實例 1



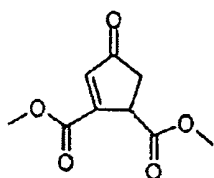
7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-醇(1).

在含甲苯(100毫升)之攪拌圓底燒瓶中添加苯甲醯基乙酸乙酯(18.7克, 97毫莫耳)與間胺基苯甲醚(12克, 97毫莫耳)。添加 4 M HCl 之二噁烷溶液(0.5毫升), 反應混合物回流 6 小時(140°C)。混合物與甲苯共同蒸發。在粗產物混合物中添加二苯基醚(50毫升), 加熱混合物至 280°C, 2 小時。當狄恩-史塔克收集器(Dean Stark trap)中收集到理論量之乙醇(6毫升)時, 停止加熱, 混合物冷卻至室溫。粗產物混合物溶於 CH₂Cl₂(100毫升), 攪拌 30 分鐘。濾出所形成之沉澱與乾燥, 產生 1(4.12克, 16.4毫莫耳, 17%): 淺黃色粉末。

¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ 3.8 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.88-6.96 (dd, 1H, J=9.07 Hz, J=2.47 Hz), 7.19 (d, 1H, J=2.19 Hz), 7.56 (t, 3H, J=2.19 Hz), 7.8 (dd, 2H, J = 7.14 Hz,

$J=2.19$ Hz), 8.0 (d, 1H, $J=9.06$ Hz): ^{13}C (75.5 MHz, DMSO- D_6): δ 55.3, 99.6, 106.9, 113.1, 119.1, 126.4, 127.5, 128.8, 130.2, 134.1, 142.2, 149.4, 161.8, 176.4。

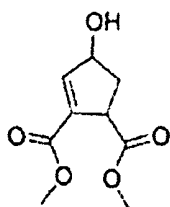
實例 2



(消旋性)-4-氧代環戊-2-烯-1,2-二羧酸二甲酯(2)

取(1R, 2S)-4-氧代基-環戊烷-1,2-二羧酸二甲酯(4.8克, 23.8毫莫耳)與 CuBr_2 (11.9克, 53.2毫莫耳)溶於無水THF(70毫升)中, 混合物於 90°C 下回流2小時。濾出所形成之 CuBr , 有機相濃縮。添加 CaCO_3 (2.7克, 27.2毫莫耳)與DMF(70毫升), 混合物保持在 100°C 下1小時。將深褐色混合物倒至冰(35克)上, 濾出所形成之沉澱。水層經乙酸乙酯(1×300毫升+3×150毫升)萃取。有機相脫水, 過濾與濃縮。經急驟管柱層析法純化(甲苯/EtOAc 9:1), 產生2(2.1克, 45%)之黃色晶體。

實例 3

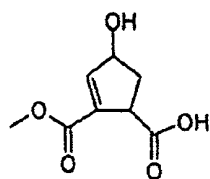


((1S,4R)與(1R,4S))-4-羥基-環戊-2-烯-1,2-二羧酸二甲基酯(3)

在含2(3.18克, 16.1毫莫耳)之MeOH(23毫升)冷溶液(-30

℃)中添加 NaBH_4 (0.66克, 17.5毫莫耳)。9分鐘後, 添加鹽水(80毫升)破壞過量 NaBH_4 , 混合物濃縮, 以乙酸乙酯(4×80毫升)萃取。有機相脫水, 過濾與濃縮, 產生3(3.0克, 92%)之黃色油狀物。

實例4

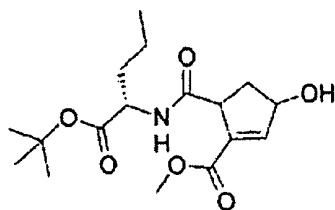


(1S,4R)與(1R,4S)-4-羥基-環戊-2-烯-1,2-二羧酸2-甲酯(4)

在含3(3.4克, 22毫莫耳)之二噁烷與水(1:1, 110毫升)冰冷溶液中添加 LiOH (0.52克, 22毫莫耳)。2.5小時後, 混合物與甲苯及甲醇共同蒸發。經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯 3:1+1% HOAc), 產生標題化合物(1.0克, 27%)之黃白色晶體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.78-1.89 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81-4.90 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 38.0, 48.0, 52.4, 75.7, 137.0, 146.2, 165.0, 178.4。

實例5

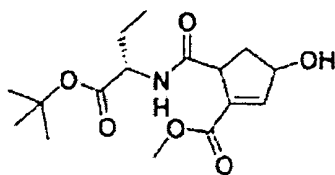


((3S,5R)與(3R,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丁基胺甲酯基)-3-羥基-環戊-1-烯羧酸甲酯(5)

在含4(0.20克，1.1毫莫耳)與2-胺基-戊酸第三丁酯(0.24克，1.4毫莫耳)之DMF(7毫升)冰冷溶液中添加DIPEA(0.18克，1.4毫莫耳)與HATU(0.53克，1.4毫莫耳)。2小時後，溶液濃縮，經管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯3:1)。產生標題化合物之黃色油狀物(0.22克，63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.96 (m, 3H), 1.14-1.39 (m, 2H), [(1.44與1.49) s, 9H], 1.50-1.60 (m, 1H), 1.61-1.85 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), [(3.73與3.76) s, 3H], 4.30-4.50 (m, 1H), 4.63-4.73 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H)。

實例6

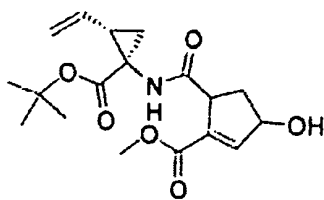


((3S,5R)與(3R,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丙基胺甲酯基)-3-羥基-環戊-1-烯羧酸甲酯(6)

由4(141毫克，76毫莫耳)依據5之製法反應，但其中改用L-2-胺基-N-丁酸第三丁酯替代2-胺基-戊酸第三丁酯，產生標題化合物之微黃色油狀物(171毫克，69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89-0.98 (m, 3H), [(1.42與1.44) s, 9H], 1.60-1.78 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), [3.75與3.78] s, 3 H], 4.22-4.39 (m, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H)。

實例 7

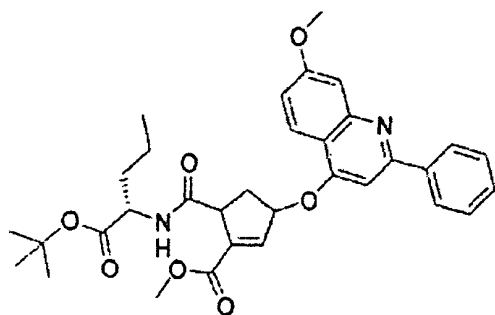


((3S,5R)與(3R,5S))-5-((1R,2S)-1-第三丁氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲鹽基)-3-羥基-環戊-1-烯羧酸甲酯(7)

由4(50毫克，37毫莫耳)依據5之製法反應，但其中改用(1R,2S)-1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸第三丁酯替代2-胺基-戊酸第三丁酯，產生標題化合物之微黃色油狀物(50毫克，38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [(1.38與1.42) s, 9H], 1.75-1.83 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), [(3.77與3.82) s, 3H], 4.20-4.38 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.22-5.38 (m, 1H), 5.60-5.82 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 2H)。

實例 8

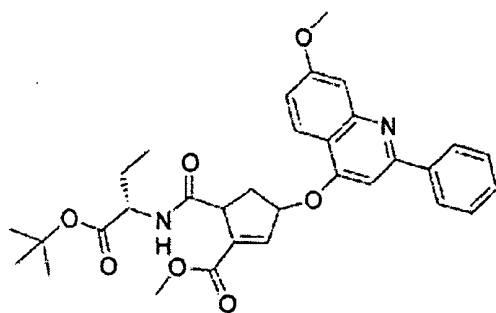


((3R,5R)與(3S,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸甲酯(8)

在含5(0.23克，0.67毫莫耳)之無水THF冰冷溶液中添加7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-醇(0.22克，0.88毫莫耳)與三苯基膦(0.23克，0.88毫莫耳)。然後取DIAD(0.19克，0.92毫莫耳)溶於THF(2毫升)中，滴加至溶液中。1小時後，混合物濃縮，採用急驟層析法純化(甲苯/乙酸乙酯3:1)。產生標題化合物之白色粉末(0.30克，77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88-1.00 (m, 3H), 1.18-1.43 (m, 2H), [(1.45與1.50) s, 9H], 1.53-1.65 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), [(3.79與3.83) s, 3H], 3.97 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.03-6.13 (m, 1H), 6.65-6.90 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.40-7.56 (m, 4H), 8.00-8.12 (m, 3H)。

實例9



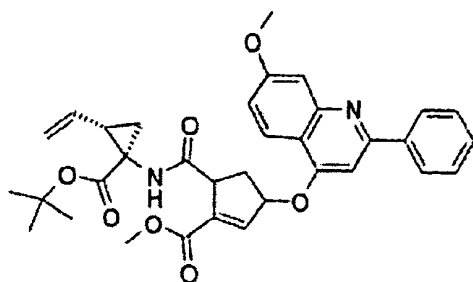
((3R,5R)與(3S,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丙基胺甲酯基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸甲酯 (9)

由6(132毫克，40毫莫耳)依據8之製法反應，產生標題化合物之黃色油狀物(137毫克，61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.98 (m, 3H), [(1.42

與 1.44) s, 9H], 1.65-1.78 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), [(3.78與3.80) s, 3H], 3.94 (s, 3H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.38-4.44 (s, 1H), 6.05-6.15 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.97-8.18 (m, 3H)。

實例 10

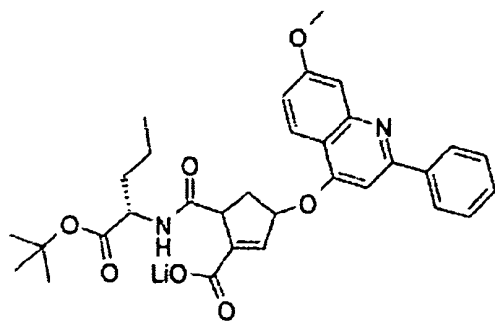


((3R,5R)與(3S,5S))-5-((1R,2S)-1-第三丁氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲鹽基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸甲酯(10)

由7(41毫克，116毫莫耳)依據8之製法反應，產生標題化合物之黃色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.52-1.57 (m, 1H), 1.58 (m, 9H), 1.80-1.83 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.63-5.80 (m, 1H), 6.05-6.20 (m, 1H), 7.00-7.21 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 4H), 8.02-8.18 (m, 3H)。

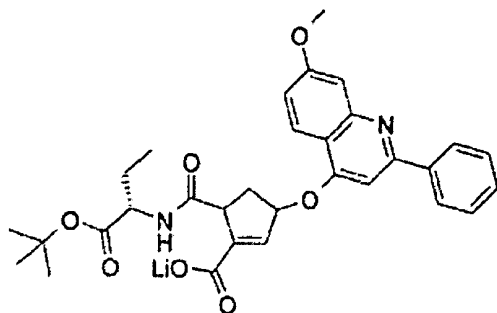
實例 11



((3R,5R)與(3S,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丁基胺甲酯基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸(11)

取甲酯 8 (0.35 克, 0.61 毫莫耳) 溶於二噁烷/水 (1:1, 7 毫升) 中, 添加 LiOH (0.031 克, 1.3 毫莫耳)。攪拌反應一夜後, 共同濃縮。產生 11 之鋰鹽 (0.32 克, 90%) 之褐色粉末。

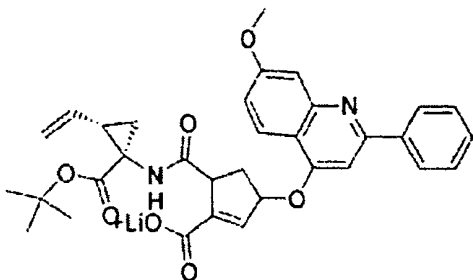
實例 12



((3R,5R)與(3S,5S))-5-((S)-1-第三丁氧基羰基-丙基胺甲酯基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸(12)

由 9 (225 毫克, 40 毫莫耳) 依據 11 之製法反應, 產生標題化合物之黃色鹽 (157 毫克, 72 %)。

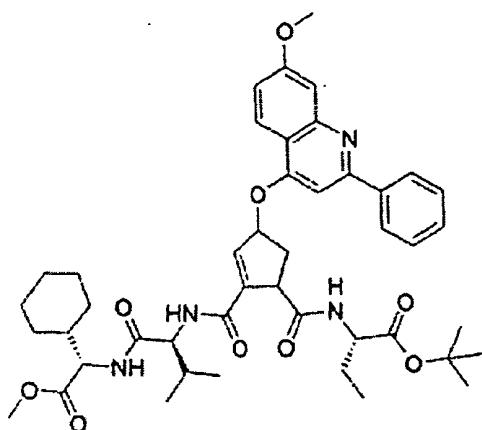
實例 13



((3R,5R)與(3S,5S))-5-((1R,2S)-1-第三丁氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲鹽基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羧酸(13)

由10(35毫克，59毫莫耳)依據11(33毫克，97%)之製法反應，產生標題化合物之黃色鹽。

實例 14

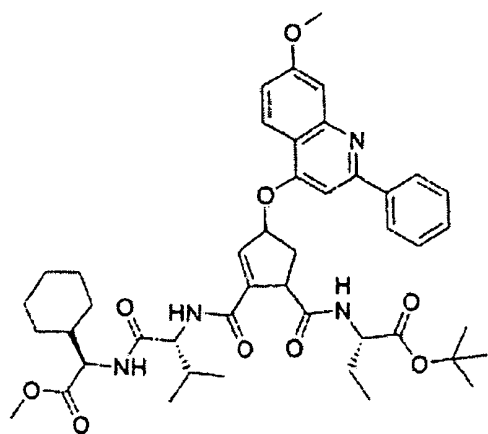


(S)-2-[[[(1S,4S)與(1R,4R))-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羧基]-胺基]-丁酸第三丁酯(14)

取酸12(38.4毫克，0.070毫莫耳)與(2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)-環己基乙酸甲酯(26.6毫克，0.098毫莫耳)溶於DMF(1.5毫升)，於冰浴中冷卻。添加DIPEA(17.1微升，0.098毫莫耳)與HATU(37.4毫克，0.098毫莫耳)。90分鐘後，混合物與甲苯及甲醇共同濃縮，經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯6:1)。再進一步經HPLC純化(90% MeOH+0.2% TEA)。取非對映異構性混合物14濃縮，產生微黃色油狀物(20.6毫克，37%)。冷凍乾燥後，收集14之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93-1.02 (m, 9H), 1.03-1.25 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.65-1.86 (m, 9H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.38-4.60 (m, 3H), 6.01-6.10 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 5H), 8.00-8.13 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 9.7, 18.4, 19.2, [25.9與 26.1], [28.2與 28.5], 29.6, 32.0, 37.3, 41.0, 46.2, 50.7, 52.4, 54.4, 55.8, 57.2, 58.5, 82.0, 82.8, 98.4, 110.2, 118.4, 120.1, 123.2, 127.9, 128.2, 128.9, 129.5, 131.2, 135.1, 135.2, 142.7, 144.2, 161.6, 164.3, 164.7, 170.9, 171.4, 172.4. MALDI-TOF m/z 821.56 [$(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值 $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 821.41].

實例 15



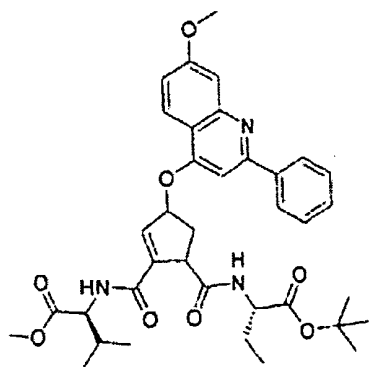
(S)-2-{\{[(1R,4R)與(1S,4S)]-2-{\{(R)-1-[(R)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基\}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基\}-丁酸第三丁酯 (15)

由 12(20 毫克, 37 毫莫耳)依據 14 之製法反應, 但其中改

用(2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-(R)-環己基乙酸甲酯替代(2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-(S)-環己基乙酸甲酯，產生標題化合物(19毫克，66%)之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.91-0.98 (m, 3H), 0.99-1.10 (m, 6H), 1.11-1.38 (m, 4H), [(1.43與1.45) s, 9H], 1.45-1.94 (m, 9H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 1H), 4.36-4.57 (m, 3H), 6.00-6.08 (m, 1H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 4H), 8.02-8.13 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 9.3, 18.2, 19.0, [25.5與25.9], [28.0與28.3], 29.4, 31.4, 32.1, 35.7, 40.7, 50.4, 52.2, 54.2, 55.5, 57.0, 58.2, 81.8, 82.4, 98.2, 107.5, 115.0, 118.1, 122.9, 127.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 135.1, 140.4, 142.2, 151.4, 161.3, 163.9, 170.4, 170.9, 171.2, 172.0。MALDI-TOF m/z 821.60 [(M+Na) $^+$ 計算值 $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 821.41]。

實例 16



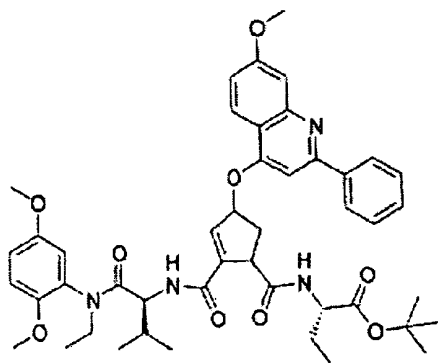
(S)-2-([(3R,5R)與(3S,5S))-5-((S)-1-第三丁氧羰基-丙基胺甲醯基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-1-烯羰

基]-胺基}-3-甲基-丁酸甲酯(16)

由12(24毫克, 44毫莫耳)依據14之製法反應, 但其中改用D-纈胺酸甲酯替代(2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)環己基乙酸甲酯, 產生標題化合物(27毫克, 97%)之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-0.99 (m, 9H), [(1.42與1.44) s, 9H] 1.65-1.95 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 6.03-6.15 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 4H), 8.0-8.10 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 9.7, [18.2與19.1], 25.7, [28.1與28.2], 32.0, 35.6, 50.4, 52.4, 54.5, 55.7, 57.6, 81.7, 82.7, 98.4, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 127.8, 129.0, 129.2, 129.5, 134.8, 135.0, 140.4, 142.5, 151.6, 159.6, [161.1與161.5], 164.6, 171.1, 172.2。
MALDI-TOF m/z 682.51 [(M+Na) $^+$ 計算值 $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8^+$ 682.31]。

實例17



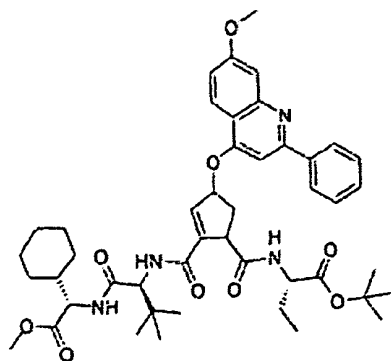
(S)-2-([(1R,4R)與(1S,4S))-2-[(S)-1-[(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯

基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-丁酸第三丁酯(17)

化合物 17(28.6 毫克, 59%)係由 12(33 毫克, 60 毫莫耳)依據 14 之製法製備, 但其中改用 2-胺基-N-(2,5-二甲氧基-苯基)-N-乙基-3-甲基丁醯胺替代(2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環己基乙酸甲酯。產生標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.75-0.95 (m, 9H) 1.05-1.18 (m, 3H), [(1.42 與 1.44) s, 9H], 1.60-1.95 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), [3.62-3.65 (m, 3H)], [3.79-3.82 (m, 3H)], 3.98 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.35-7.60 (m, 5H), 8.02-8.20 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [9.6 與 9.7], [12.5 與 12.8], [17.1 與 17.5], [19.4 與 19.5], 25.6, [28.0 與 28.1], 32.4, 35.8, 43.0, 44.3, [50.2 與 50.3], 54.3, [54.8 與 55.0 與 55.2 與 55.5], [55.6 與 55.7 與 55.9 與 56.0], 81.7, 82.8, 98.4, 106.9, [112.4 與 112.5], 113.7, 115.0, 115.2, 115.9, 116.3, 118.4, [123.0 與 123.1], [127.7 與 127.8], 128.8, 128.9, 129.5, 130.1, [134.1 與 134.2], 142.6, 149.1, 149.4, 153.4, 158.9, [161.4 與 161.6], [163.2 與 163.5], 170.9, [171.3 與 171.5], 172.3。 MALDI-TOF m/z 831.62 $[(\text{M}+\text{Na})^+ \text{計算值 } \text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{NaO}_9^+ 831.39]$ 。

實例 18



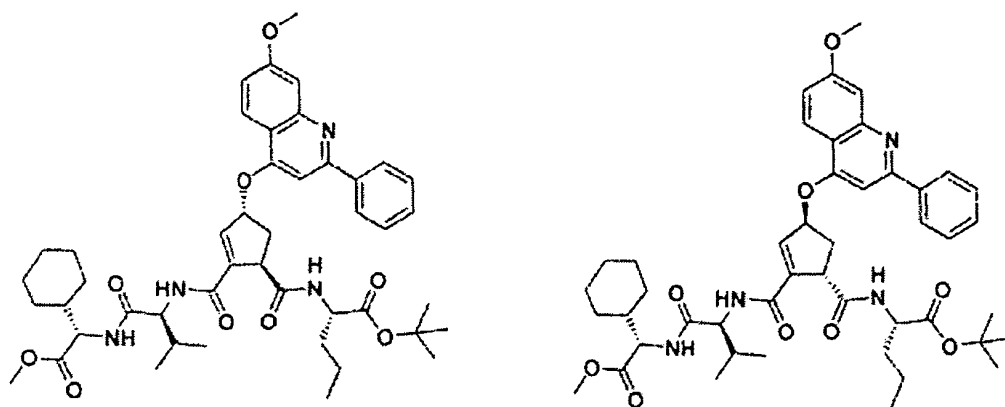
(S)-2-[[[(1R,4R)與(1S,4S))-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-丁酸第三丁酯 (18)

化合物 18 (16.1 毫克, 26%) 係由 12 (43.2 毫克, 0.077 毫莫耳) 依據 14 之製法製備, 但其中改用 (2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基胺基)-環己基-乙酸甲酯替代 (2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環己基乙酸甲酯。經急驟管柱層析法純化, 其中改用甲苯/乙酸乙酯 3:1 替代 6:1 進行。產生標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.77-0.83 (m, 3H), [(0.92 與 0.93) s, 9H] 0.94-1.20 (m, 4H), [(1.36 與 1.38) s, 9H], 1.42-1.76 (m, 8H), 2.20-2.38 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), [(3.83 與 3.85) s, 3H], 3.97-4.02 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 2H), 5.85-5.97 (m, 1H), [6.76-6.78 (m, 0.5H)], [6.80-6.82 (m, 0.5H)], 6.98-7.05 (m, 3H), 7.23-7.41 (m, 6H), 7.82-7.99 (m, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [9.4 與 9.5], [25.4 與 25.5], 25.8, [26.5 與 26.6], [27.9 與 28.0], [28.4 與 28.5], 29.3, [35.4 與 35.7], [36.0 與 36.4], [40.5 與 40.7], [50.2 與 50.5],

[52.1 與 52.2], [54.1 與 54.3], 55.5, [57.0 與 57.3], [60.4 與 60.7], [81.8 與 82.0], [82.4 與 82.5] 98.1, 107.5, 115.0, 118.1, 123.0, 127.5, 128.7, 128.8, 129.2, 134.9, 135.8, 141.9, 142.5, 151.3, 159.4, [160.9 與 161.3], [163.7 與 163.9], [169.9 與 170.0], [170.0 與 171.3], [172.5 與 172.4]。MALDI-TOF m/z 835.68 $[(M+Na)^+]$ 計算值 $C_{46}H_{60}N_4NaO_9^+$ 835.43。

實例 19



(S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-戊酸第三丁酯(19a)與
(S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-戊酸第三丁酯(19b)

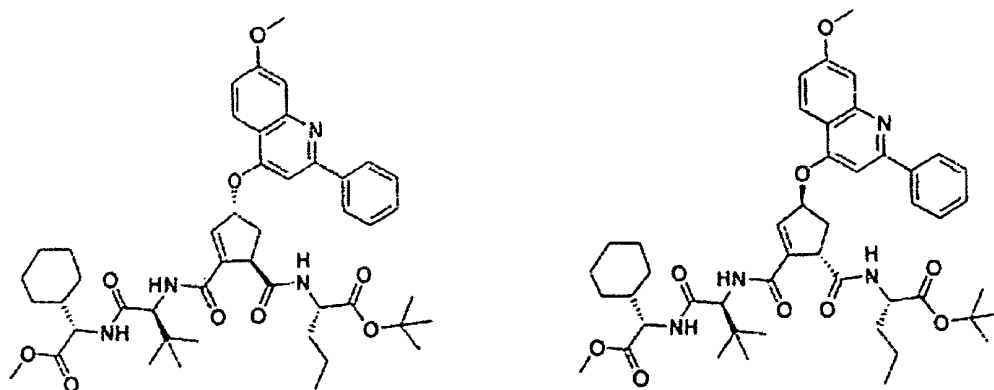
取酸 11(0.051 克, 0.087 毫莫耳)與(2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)-環己基-乙酸甲酯(0.054 克, 0.21 毫莫耳)溶於 DMF(1.5 毫升)中, 於冰浴中冷卻, 添加 DIPEA(16 毫克, 0.12 毫莫耳)與 HATU(47 毫克, 0.13 毫莫耳)。2.5 小時後, 混合物與甲苯及甲醇共同濃縮, 經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯

3:1)。進一步經HPLC純化(90% MeOH+0.2% TEA)。共同濃縮後，產生兩種非對映異構物19a(9.4毫克，13%)與19b(5.3毫克，7%)之微黃色漿物，冷凍乾燥後，收集19a與19b之白色粉末：

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.86-0.93 (m, 3H), 0.94-1.00 (m, 6H), 1.00-1.41 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.88 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 3H), 6.02-6.18 (m, 1H), 6.30 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.76 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 5H), 8.00-8.12 (m, 3H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 14.0, 18.4, 19.3, 26.1, 28.3, 28.5, 29.7, 31.9, 34.9, 36.0, 41.0, 50.7, 52.4, 53.3, 55.7, 57.2, 58.6, 82.0, 82.7, 98.4, 105.7, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 125.3, 127.9, 129.0, 129.1, 135.1, 138.0, 142.4, 151.6, 159.4, 161.6, 164.3, 170.7, 171.2, 172.3。19b: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.04 (m, 9H), 1.04-1.43 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.87 (m, 8H), 2.10-2.27 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 3H), 6.00-6.16 (m, 1H), 6.30 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.86 (d, $J=7.96$ Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.03-8.11 (m, 3H)。 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 14.0, 18.6, 19.2, 26.1, 28.2, 28.7, 29.7, 34.5, 36.1, 36.6, 40.8, 50.5, 52.4, 53.4, 55.7, 57.3, 59.1, 64.8, 82.3, 98.4, 105.8, 107.8,

115.3, 118.4, 123.2, 127.8, 129.0, 129.4, 135.2, 142.2, 144.9, 151.0, 151.6, 159.2, 164.3, 164.3, 170.2, 171.6, 171.9。

實例 20



(S)-2-{-[(1R,4R)-2-{(R)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-戊酸第三丁酯 (20a)
與

(S)-2-{-[(1S,4S)-2-{(R)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-戊酸第三丁酯 (20b)

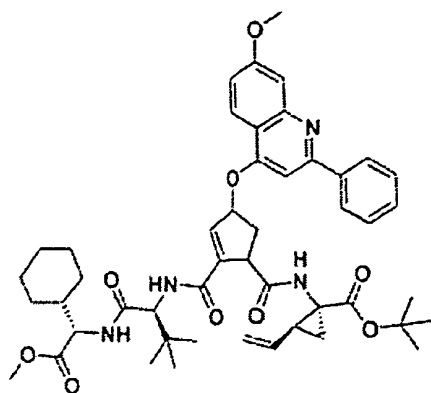
方法 A：取羧酸 11(57 毫克，0.10 毫莫耳)溶於溫熱(50℃)無水 THF(2 毫升)中。添加(2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基胺基)-環己基-乙酸甲酯(50 毫克，0.12 毫莫耳)、DIPEA(30 毫克，0.23 毫莫耳)、DCC(25 毫克，0.12 毫莫耳)與 HOBt(17 毫克，13 毫莫耳)。2 小時後，混合物濃縮，加至短管柱(甲苯/乙酸乙酯 1:3+3% AcOH)。進一步經 HPLC 使用 90% MeOH+0.2% TEA 純化。未分離出非對映異構性產物。溶液經 HPLC 後，與甲苯與甲醇共同濃縮，產生 20(28 毫克，34%)。

方法B：在含11(60毫克，0.10毫莫耳)與(2-氨基-3,3-二甲基-丁醯基胺基)-環己基-乙酸甲酯(42毫克，0.15毫莫耳)之冰冷溶液中添加DIPEA(19毫克，0.15毫莫耳)與HATU(62毫克，0.16毫莫耳)。2.5小時後，混合物濃縮，使用管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯3:1)。非對映異構性混合物利用HPLC分離(90% MeOH+0.2% TEA)。產生20a(6毫克，6%)與20b(9毫克，10%)。

20a：¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.90 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.05-1.40 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 8H), 2.20-2.35 (m, 1H), 3.07-3.25 (m, 1 H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (d, J=7.96 Hz, 1H), 4.38-4.52 (m, 3H), 6.03-6.12 (m, 1H), 6.24 (d, J=8.79 Hz, 1H), 6.63 (s, 1 H), 6.82 (d, J=9.06 Hz, 1H), 7.07-7.27 (m, 2H), 7.36 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 14.0, 18.8, 26.1, 26.8, 28.2, 28.6, 29.6, 34.9, 35.6, 36.2, 40.9, 50.7, 52.4, 53.3, 55.7, 57.3, 60.8, 82.0, 82.7, 98.4, 105.2, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 127.9, 129.0, 129.4, 131.1, 135.1, 138.4, 142.4, 153.3, 159.6, 161.6, 164.2, 170.1, 171.3, 172.2。20b：¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-0.98 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.08-1.40 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.90 (m, 8H), 2.20-2.38 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 3H), 6.00-6.08 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.90 (d, J=9.06 Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 5H),

8.03-8.11 (m, 3H)。

實例 21



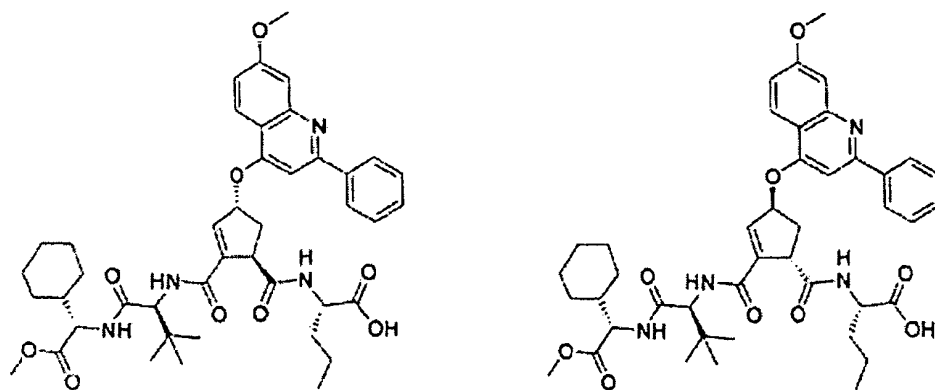
(1R,2S)-1-[[[(1R,4R) 與 (1S,4S)]-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸第三丁酯 (21)

取酸 13(35毫克, 0.060毫莫耳)與(2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基胺基)-環己基-乙酸甲酯(22毫克, 0.080毫莫耳)溶於無水 THF(1.5毫升)中, 加溫至 50℃。添加 HOBt(11毫克, 0.080毫莫耳)與 DCC(31毫克, 0.15毫莫耳)。1小時後, 混合物與甲苯及甲醇共同濃縮後, 經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯 1:1)。進一步經 HPLC 純化(80% MeOH+0.2% TEA)。非對映異構性混合物 21 濃縮, 產生微黃色油狀物(26.4毫克, 53%)。冷凍乾燥後, 收集 21 之白色粉末。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [(0.98與 1.00), s, 9H], 1.01-1.38 (m, 5H), [(1.39與 1.40) s, 9H], 1.52-1.63 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 1H), [(3.66與 3.67) s, 3H], 3.98 (s, 3H), 3.99- 4.02

(m, 1H), 4.30-4.45(m, 2H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 5.60-5.81 (m, 1H), 6.03-6.17 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.95-7.22 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 3H)。¹³C-NMR(75.5 MHz, CDCl₃): δ 22.3, [25.7與 25.8], [26.4與 26.5], [28.0與 28.4] 29.2, 32.7, 33.3, [35.3與 35.4], 36.0, [40.2與 40.3], 40.7. 52.0, 55.4, [57.2與 57.4], [60.4與 60.5], [87.6與 87.7], [82.3與 82.5], 98.4, 107.0, 114.9, [117.4與 117.5], 118.1, 122.9, 127.6, 128.6, 128.9, 129.2, [133.6與 133.8], 135.9, 136.9, 140.1, [141.4與 141.6], 151.1, 159.6, [160.9與 161.3], [164.2與 164.6], 168.9, 170.3, [172.1與 172.6]。
 • MALDI-TOF m/z 859.77 [(M+Na)⁺計算值 C₄₈H₆₀N₄NaO₉⁺ 859.43]。

實例 22



(S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(R)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2,2-二甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-戊酸(22a)與
 (S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2,2-二甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基

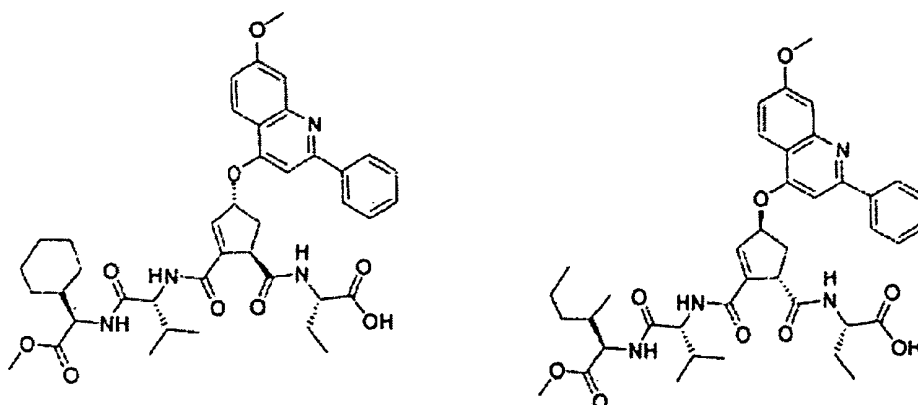
-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-戊酸(22b)

取第三丁酯 20(28毫克, 0.034毫莫耳)、TES(8.7毫克, 0.075毫莫耳)、DCM(1毫升)與TFA(1毫升)於圓底燒瓶中混合。2小時後, 混合物濃縮, 經HPLC, 使用65% MeOH+0.2% TEA為移動相, 分離非對映異構物。產生22a(15毫克, 55%)與22b(12毫克, 45%)之微黃色漿物。冷凍乾燥後, 收集標題化合物之白色粉末。

22a: $[\alpha]^{22}_D +155.8$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.90-0.97 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.05-1.50 (m, 7H), 1.50-1.80 (m, 8H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 6.03-6.11 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 8.03-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 13.1, 19.1, 26.1, 28.7, 28.9, 29.5, 34.3, 34.8, 35.9, 40.1, 50.8, 51.2, 54.8, 55.0, 57.9, 60.7, 83.5, 99.1, 106.0, 115.2, 118.2, 123.3, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, 129.7, 135.2, 139.8, 143.7, 150.6, 160.1, 162.2, 165.2, 171.7, 172.2, 173.4, 22b: $[\alpha]^{22}_D -72.3$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.90-0.97 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.07-1.35 (m, 7H), 1.53-1.90 (m, 8H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 6.02-6.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=2.47, 9.34$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.47$ Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H),

8.03-8.12 (m, 3H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 13.0, 18.8, 25.9, 26.0, 28.8, 29.4, 34.2, 34.8, 36.3, 39.9, 48.8, 50.5, 51.1, 54.8, 57.9, 60.5, 82.8, 99.0, 106.0, 115.1, 118.2, 123.1, 127.8, 127.9, 128.7, 129.0, 129.5, 136.7, 139.8, 142.8, 150.6, 160.1, 162.0, 162.2, 164.7, 172.1, 173.5。

實例 23



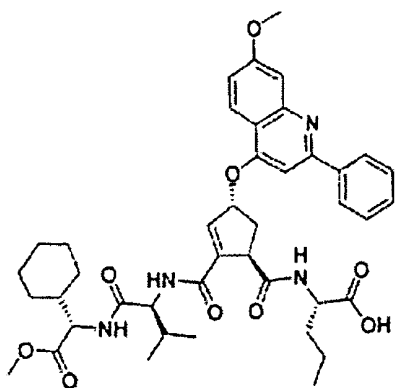
(S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(R)-1-[(R)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-丁酸 (23a) 與 (S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(R)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-丁酸 (23b)

化合物 23a(6.6 毫克, 50%)與化合物 23b(1.3 毫克, 10%)係由 15(14 毫克, 0.018 毫莫耳)依據 22a 與 22b 之製法製備。產生標題化合物之白色粉末。

23a: ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): 0.88-1.02 (m, 9H), 1.02-1.40 (m, 7H), 1.55-1.97 (m, 6H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98(s,

3H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 3H). 6.03-6.18 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45-7.70 (m, 3H), 8.02-8.20 (m, 3H)。
 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 9.0, 17.6, 18.2, 24.5, 25.3, 28.1, 28.8, 30.9, 35.4, 39.4, 49.6, 51.1, 54.7, 57.2, 58.0, 82.4, 98.5, 105.5, 114.5, 117.7, 122.7, 127.2, 127.3, 128.2, 129.0, 135.6, 136.4, 141.7, 149.9, 159.5, 161.2, 161.4, 164.0, 171.0, 171.7, 172.4。
 23b: ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.9-1.20 (m, 9H), 1.21-1.53 (m, 7H), 1.55-1.93 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05-4.40 (m, 4H), 6.05-6.18 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 8.01-8.16 (m, 3H)。

實例 24



(S)-2-[[[(1R,4R) 與 (1S,4S))-2-[(S)-[(S)-羧基-環己基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基]-丁酸 (24)

取第三丁酯 14 (13.4 毫克, 0.017 毫莫耳)、TES (4.83 毫克,

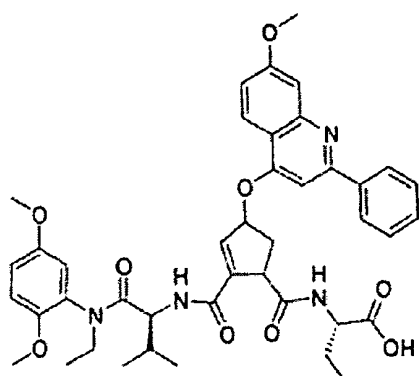


基}-3-甲基-丁酸甲酯(25)

化合物 25(8.0 毫克, 60%)係由 16(13.8 毫克, 0.022 毫莫耳)依據 24 之製法製備, 產生標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.83-1.02 (m, 9H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.05-6.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.98-8.12 (m, 3H)。

實例 26



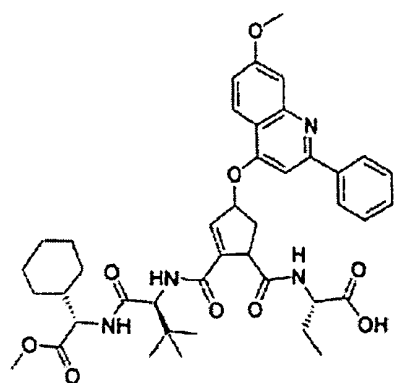
(S)-2-{{{((1R,4R)與(1S,4S))-2-{{(S)-1-[(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基-胺甲醯基]-2-甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羧基]-胺基}-丁酸(26)

化合物 26(5.7 毫克, 36%)係由 17(16.7 毫克, 0.021 毫莫耳)依據 24 之製法製備, 產生標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.75-0.81 (m, 6H), 0.82-0.98 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 3H), 1.60-2.00 (m, 3H), 2.40-2.56 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), [3.67-3.80 (m, 6H)], 3.97 (s, 3H), 4.10-4.20 (m,

1H), 4.21-4.40 (m, 2H), 6.02-6.17 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.84-7.01 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 8.00-8.17 (m, 3H)。¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 9.6, [11.8與12.0], [17.2與17.4], 18.9, 25.0, 32.3, 35.7, 43.3, 44.2, [50.3與50.5], [54.5與54.8與54.9與55.0], [55.1與55.2與55.3與56.0], 58.7, 83.6, 99.3, 105.5, [112.5與112.7], 114.3, [15.1與115.2], 115.7, 116.1, 118.4, [123.3與123.4], 125.2, [128.0與128.1, 128.8, 129.1, 129.8, [135.1與135.3], 139.2, [143.3與144.4], 149.2, [149.6與149.9], 153.8, 159.9, 162.4, [163.9與164.5], 172.1, 172.8, [173.6與173.7]。MALDI-TOF m/z 775.30 [(M+Na)⁺計算值 C₄₂H₄₈N₄NaO₉⁺ 775.33]。

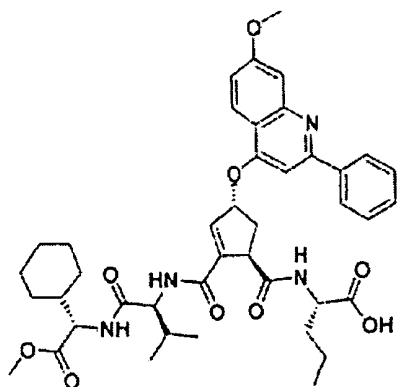
實例 27



(S)-2-{[((1R,4R)與(1S,4S))-2-{(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-丁酸(27)

化合物 27(6.0 毫克, 72%)係由 18(8.6 毫克, 0.011 毫莫耳)依據 24 之製法製備。經 HPLC 純化(60% 甲醇+0.2% TEA), 產生標題化合物之白色粉末。

實例 28

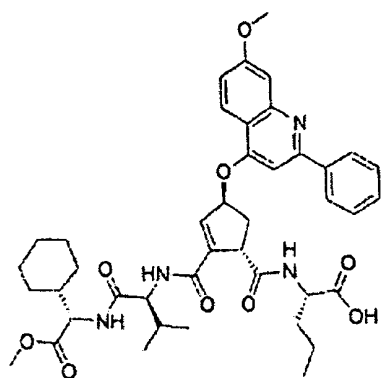


啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-戊酸第三丁酯(28)

取第三丁酯 19a(7.6毫克, 0.0094毫莫耳)與 TES(2.4毫克, 0.021毫莫耳)溶於 DCM(1毫升)中, 混合物於冰浴中冷卻。添加 TFA (1毫升)。2小時後, 混合物濃縮, 經 HPLC 使用 60% MeOH+0.2% TEA 作為移動相純化。產生 28(6.1毫克, 86%) 之微黃色漿物。冷凍乾燥後, 收集標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ (1:1)): δ 0.90-1.00 (m, 9H), 1.00-1.30 (m, 7H), 1.50-1.90 (m, 8H), 2.00-2.10 (m, 1H). 2.40-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.65-3.72 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38-4.44 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.47$ Hz, 1H), 7.53-7.72 (m, 3H), 7.97-8.16 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ 1:1): δ 13.5, 18.3, 19.0, 26.0, 29.0, 29.7, 31.0, 34.1, 35.8, 40.2, 51.9, 55.9, 57.7, 58.9, 63.5, 68.4, 84.0, 99.6, 104.8, 105.7, 115.1, 119.0, 123.7, 128.1, 128.9, 129.1, 130.4, 131.3, 135.3, 138.0, 142.9, 159.5, 162.8, 164.8, 172.2, 172.2, 172.4。

實例 29

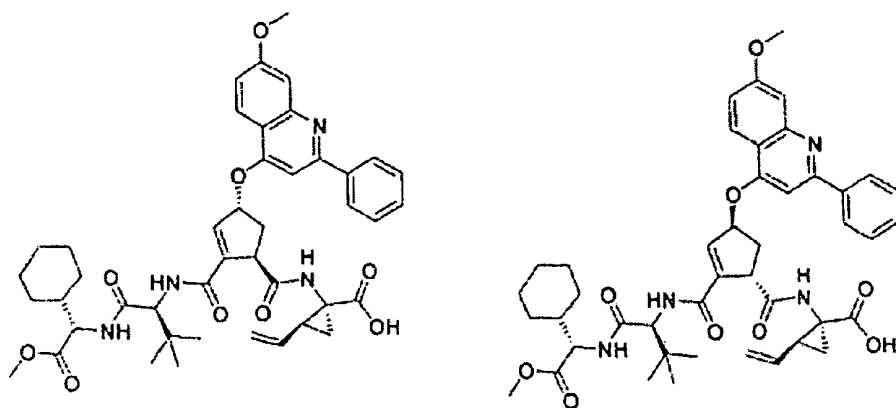


(S)-2-{-[(1S,4S)-2-{-[(S)-1-{-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲醯基]-2-甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羰基]-胺基}-戊酸第三丁酯(29)

化合物 29(1.3 毫克, 26%)係由 19b(5.3 毫克, 0.065 毫莫耳)依據 28 之製法製備。產生標題化合物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.85-1.00 (m, 9H), 1.00-1.23 (m, 7H), 1.50-1.78 (m, 8H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.50-2.66 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.02-4.16 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.12-7.18 (dd, $J=2.47, 2.19$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 7.48-7.74 (m, 3H), 8.03-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.7, 16.5, 17.0, 24.4, 27.2, 27.9, 29.0, 29.1, 37.5, 41.8, 49.7, 50.5, 53.3, 56.3, 63.5, 66.5, 81.0, 100.3, 101.0, 105.7, 113.6, 121.6, 126.3, 127.1, 127.9, 130.1, 131.4, 135.6, 138.7, 141.1, 150.4, 160.2, 160.5, 165.3, 173.0, 173.6, 173.7。

實例 30



(1R,2S)-1-{-[(1R,4R)-2-{-[(S)-1-{-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲

基)-胺甲鹽基]-2,2-二甲基-丙基胺甲鹽基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羧基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸(30a)與

(1R,2S)-1-{[(1S,4S)-2-{(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羧基-甲基)-胺甲鹽基]-2,2-二甲基-丙基胺甲鹽基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊-2-烯羧基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷-羧酸(30b)

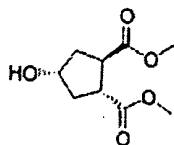
化合物 30a(6.3 毫克, 49%)與化合物 30b(5.6 毫克, 43%)係由 21(13.8 毫克, 0.0016 毫莫耳)依據 22a 與 22b 之製法製備。30a 與 30b: 白色粉末。

30a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (s, 9H), 1.03-1.43 (m, 5H), 1.61-1.95 (m, 8H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.27-5.40 (m, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.18 (dd, $J=2.5, 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 8.00-8.18 (m, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 13.5, 25.3, 25.7, 28.3, 28.7, 29.0, 32.8, 34.6, 35.3, 39.3, 49.7, 51.1, 54.6, 57.2, 59.8, 82.1, 98.4, 105.8, 114.5, 116.3, 117.6, 122.6, 127.2, 128.1, 128.2, 128.8, 130.2, 133.7, 136.0, 139.5, 141.5, 150.3, 159.7, 161.0, 161.2, 163.4, 171.6, 172.5。MALDI-TOF m/z 803.56 [$(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值 $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$ 803.36]。30b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03 (s, 9H), 1.04-1.42 (m, 5H), 2.60-2.90

(m, 8H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 5.78-5.95 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 8.03-8.28 (m, 3H)。 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 13.7, 26.0, 26.3, 28.8, 29.4, 29.6, 34.0, 35.2, 35.8, 40.1, 50.6, 51.7, 55.3, 57.8, 60.6, 83.0, 99.1, 106.3, 115.2, 117.0, 118.3, 123.2, 127.9, 128.0, 128.8, 129.6, 130.6, 134.4, 136.1, 140.0, 142.5, 150.8, 160.3, 161.8, 162.0, 165.7, 172.3, 173.0。

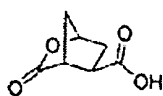
實例 31



反式-(3R,4R)-雙(甲氧基羰基)環戊醇(31)

於 0°C 下添加氫硼化鈉(1.11 克, 0.029 莫耳)至含 (1R,2S)-4-氧代基-環戊烷1,2-二羧酸二甲酯(4.88 克, 0.0244 莫耳)之甲醇(300 毫升)攪拌溶液中。1 小時後, 添加 90 毫升鹽水中止反應, 濃縮, 以乙酸乙酯萃取。合併有機相, 脫水, 過濾與濃縮。粗產物經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯 1:1), 產生 31(3.73 克, 76%)之黃色油狀物。

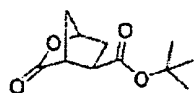
實例 32



3-氧代基-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸(32)

添加氫氧化鈉(1 M, 74 毫升, 0.074 莫耳)至室溫下, 含 31 (3.73 克, 0.018 莫耳)之甲醇(105 毫升)攪拌溶液中。4 小時後, 反應混合物經 3 M HCl 中和, 蒸發, 及與甲苯共同蒸發數次。添加吡啶(75 毫升)與 Ac_2O (53 毫升), 反應混合物於室溫下振盪一夜。混合物與甲苯共同蒸發, 經急驟管柱層析法純化(乙酸乙酯+1%乙酸), 產生 32(2.51 克, 88%)之黃色油狀物。

實例 33

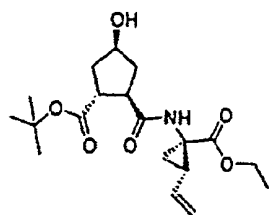


3-氧代-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸第三丁酯(33)

添加 DMAP(14 毫克, 0.115 毫莫耳)與 Boc_2O (252 毫克, 1.44 毫莫耳)至惰性氬蒙氣與 0°C 下, 含 32(180 毫克, 1.15 毫莫耳)之 2 毫升 CH_2Cl_2 攪拌溶液中。使反應回升室溫, 攪拌一夜。反應混合物濃縮, 粗產物經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯梯度 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1), 產生 33(124 毫克, 51%)之白色晶體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.45 (s, 9H), 1.90 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7。

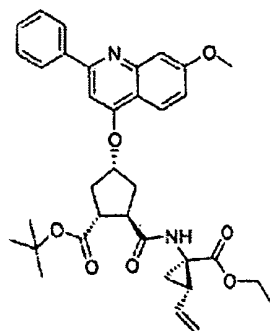
實例 34



(1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-乙氧羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲酯基)-4-羥基-環戊烷羧酸第三丁酯(34)

取化合物33(56毫克，0.264毫莫耳)溶於二噁烷/水1:1(5毫升)中，混合物冷卻至0℃。添加1 M氫氧化鋰(0.52毫升，0.520毫莫耳)，混合物於0℃下攪拌45分鐘後，混合物經1 M鹽酸中和，蒸發，與甲苯共同蒸發。殘質溶於DMF(5毫升)，添加(1R,2S)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷羧酸乙酯鹽酸鹽(60毫克，0.313毫莫耳)與二異丙基乙基胺(DIEA)(138微升，0.792毫莫耳)，溶液冷卻至0℃。添加HATU(120毫克，0.316毫莫耳)，混合物於0℃下攪拌0.5小時後，再於室溫下2小時。混合物蒸發，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，脫水，過濾與濃縮。經急驟管柱層析法純化(甲苯/EtOAc 1:1)，產生化合物34(86毫克，89%)之無色油狀物。

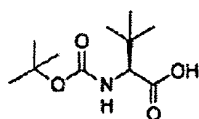
實例35



(1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-乙氧羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲酯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧酸第三

丁酯 (35)

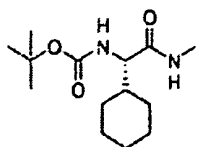
取化合物 34 (73 毫克, 0.199 毫莫耳) 溶於無水 THF (4 毫升), 添加 2-苯基-7-甲氧基-4-喹啉醇 (86 毫克, 0.342 毫莫耳) 與三苯基磷 (141 毫克, 0.538 毫莫耳)。混合物冷卻至 0°C, 滴加含 DIAD (0.567 毫莫耳) 之 1 毫升 THF 溶液。於室溫下攪拌混合物 48 小時。溶劑蒸發, 粗產物經急驟管柱層析法純化 (梯度溶離: 甲苯/EtOAc 9:1, 6:1, 4:1), 產生化合物 35 (81 毫克, 68%)。

實例 36**Boc-L-第三白胺酸-OH (36)**

滴加三乙基胺 (890 微升, 6.40 毫莫耳) 至含 L-第三白胺酸 (300 毫克, 2.29 毫莫耳) 與二碳酸二-第三丁基酯 (599 毫克, 2.74 毫莫耳) 之二噁烷/水 1:1 溶液 (8 毫升) 中, 攪拌溶液一夜。混合物經石油醚 (2x) 萃取, 水相冷卻至 0°C, 慢慢滴加 4 M NaHSO₄·H₂O 酸化至 pH 3。酸化之水相經 EtOAc (3x) 萃取, 合併之有機相經鹽水 (2x) 洗滌後, 脫水, 過濾與濃縮, 產生化合物 36 (522 毫克, 99%) 之無色粉末。不需再純化即可使用。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.99 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.96 (s, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 27.1, 28.7, 34.9, 68.0, 80.5, 157.8, 174.7。

實例 37

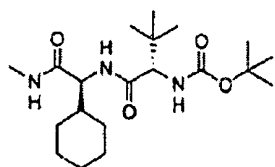


((S)-環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲酸第三丁酯(37)

由 Boc-Chg-OH(387 毫克, 1.50 毫莫耳)與 甲基胺鹽酸鹽 (111 毫克, 1.65 毫莫耳), 採用合成化合物 34 之相同 HATU 偶合條件進行偶合。粗產物經 EtOAc 萃取, 經鹽水洗滌及濃縮。經急驟管柱層析法純化(EtOAc), 產生化合物 37(307 毫克, 76%)之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 0.91-1.13 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.80 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 3.91 (dd, $J=7.1, 9.1$ Hz, 1H), 5.23 (b, 1H), 6.52 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 25.9, 26.0, 26.1, 28.3, 28.5, 29.6, 40.5, 59.5, 79.7, 155.9, 172.4。

實例 38



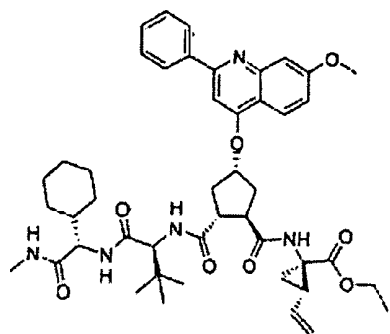
{(S)-1-[(S)-環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸第三丁基酯(38)

在含化合物 37(98 毫克, 0.362 毫莫耳)之二氯甲烷(3 毫升)溶液中添加三乙基矽烷(115 毫升, 0.742 毫莫耳)與 TFA(3 毫升)。於室溫下攪拌混合物 2 小時後, 蒸發, 與甲苯共同蒸發。脫除保護基之胺溶於 DMF(5 毫升)中, 採用合成化合物 34 之相同 HATU 偶合條件, 與化合物 36(84 毫克, 0.363 毫莫

耳)偶合。粗產物經EtOAc萃取，以鹽水洗滌，脫水，過濾與濃縮。經急驟管柱層析法純化(甲苯/EtOAc 1:1)，產生化合物38(128毫克，92%)之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (s, 9H), 1.02-1.30 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.77(m, 4H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.79 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 4.11 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.33 (app. t, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.65 (b, 1H), 7.25 (b, 1H), 7.39 (b. 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 25.9, 25.9, 26.0, 26.2, 26.8, 28.4, 29.0, 29.7, 34.5, 39.7, 58.4, 62.4, 79.4, 156.0, 171.4, 171.8。

實例 39



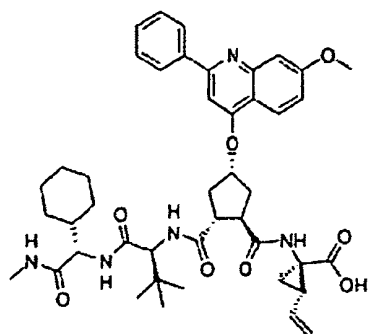
(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯(39)

在含化合物35(30毫克，0.050毫莫耳)之二氯甲烷(1.5毫升)溶液中添加三乙基矽烷(21微升，0.132毫莫耳)與TFA(1.5毫升)。於室溫下攪拌混合物2小時後，蒸發，與甲苯共同蒸發。由胺38(1.3當量)依化合物35之相同方式脫除保護基後，與脫除保護基之化合物35，採用合成34之相同HATU偶

合條件進行偶合。粗產物經EtOAc萃取，以鹽水洗滌，脫水，過濾與濃縮。採用HPLC純化(MeOH/水9:1+0.2%三乙基胺)，產生化合物39(30毫克，74%)之無色固體。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.81-1.14 (m, 4H), 0.99 (s, 重疊, 9H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.35-1.51 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.66-1.72 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.72-2.85 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.03-4.15 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 5.09 (dd, $J=1.9, 10.3$ Hz, 1H), 5.19-5.27 (m, 1H), 5.25 (dd, 重疊, 1H), 5.79 (ddd, $J=8.8, 10.3, 17.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 2H), 8.05 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 14.7, 23.4, 26.0, 26.9, 27.1, 27.3, 30.1, 30.7, 35.0, 35.4, 38.3, 38.8, 40.9, 41.0, 47.9, 55.9, 59.6, 62.0, 62.4, 79.8, 99.9, 107.3, 116.4, 118.0, 119.1, 124.4, 128.9, 129.8, 130.5, 135.3, 141.3, 152.1, 161.1, 162.4, 163.0, 171.6, 172.5, 173.7, 175.2, 176.8。Maldi-TOF-光譜： $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：810.4，實測值：810.5； $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值：832.4，實測值：832.4； $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值：848.5，實測值：848.4。

實例40



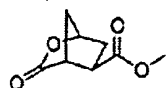
(1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲基胺甲酰基-甲基)-胺甲酰基]-2,2-二甲基-丙基胺甲酰基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸(40)

於 0℃ 下，在含化合物 39(20 毫克，0.025 毫莫耳)之 THF/MeOH/水 2:1:1(2 毫升)溶液中添加 1 M LiOH(175 微升，0.175 毫莫耳)，使溶液回升室溫，攪拌 48 小時。溶液經 1 M HCl 酸化至 pH 3 後，蒸發，與甲苯共同蒸發。粗產物經 HPLC 純化(MeOH/水 6:4+0.5% TFA，然後 MeOH/水 4:1+0.2% TFA)，產生化合物 40(13 毫克，67%)之無色固體。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.82-0.98 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 1.05-1.26 (m, 3H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.49-1.77 (m, 8H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.06(s, 重疊, 3H), 4.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=1.8, 10.3 Hz, 1H), 5.28 (dd, J=1.8, 17.2 Hz, 1H), 5.59-5.68 (m, 1H), 5.82 (ddd, J=9.1, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.5, 11.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 3H), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.39 (d, J=9.3 Hz,

1H) ; ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 23.5, 26.0, 26.9, 27.2, 27.3, 30.0, 30.7, 34.7, 35.3, 37.0, 38.7, 41.0, 41.3, 47.4, 56.9, 59.4, 62.7, 83.9, 100.4, 102.2, 116.2, 117.7, 121.7, 126.7, 129.8, 130.8, 133.4, 133.9, 135.6, 143.5, 158.0, 166.6, 168.6, 172.5, 173.4, 173.6, 175.4, 176.4。Maldi-TOF-光譜：
 $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：782.4，實測值：782.2； $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值：804.4，實測值：804.2； $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值：820.5，實測值：820.2。

實例 41

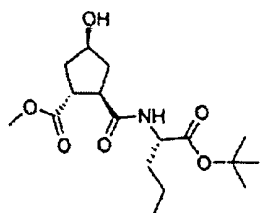


3-氧代基-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸甲酯(41)

取化合物 32(1.014 克，6.50 毫莫耳)溶於丙酮(35 毫升)中後，添加甲基碘(13.68 克，96.4 毫莫耳)與氧化銀(I)(1.61 克，6.95 毫莫耳)。攪拌 3 小時後，混合物經寅氏鹽過濾，濾液蒸發後，經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯 4:1)，產生甲酯 41(702 毫克，64%)之白色晶體。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.21-2.25 (m, 3H), 2.91-2.95(m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.98 (app. s, 1H)。

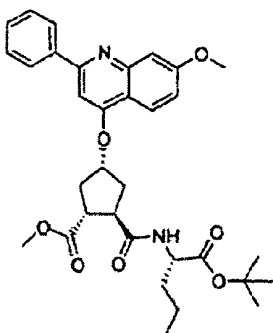
實例 42



(1R,2R,4S)-2-((S)-1-第三丁氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-4-羥

基-環戊烷羧酸甲酯(42)

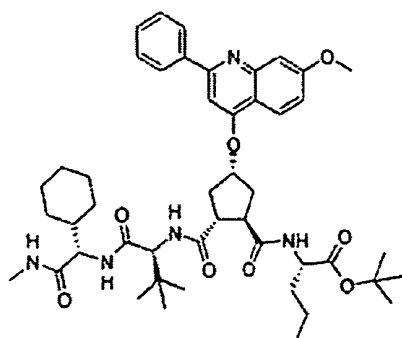
取化合物41(263毫克, 1.55毫莫耳)與H-Nva-OtBu(420毫克, 2.42毫莫耳)溶於無水THF(20毫升)中。添加DIEA(530微升, 3.04毫莫耳)與2-羥基吡啶(260毫克, 2.73毫莫耳), 混合物回流5天。溶劑蒸發, 粗產物經急驟管柱層析法純化(甲苯/EtOAc 1:2), 產生42(510毫克, 96%)。

實例43

(1R,2R,4R)-2-((S)-1-第三丁氧基羰基-丁基胺甲鹽基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧酸甲酯(43)

取化合物42(249毫克, 0.725毫莫耳)、2-苯基-7-甲氧基-4-喹啉醇(310毫克, 1.23毫莫耳)與PPh₃(580毫克, 2.21毫莫耳)溶於無水THF中, 降低溫度至0℃。取DIAD(435微升, 2.21毫莫耳)溶於2毫升無水THF中, 以5分鐘時間加至混合物中。2小時後, 提高溫度至室溫, 攪拌溶液一夜。蒸發, 經急驟管柱層析法純化(甲苯/EtOAc梯度6:1至4:1), 產生43(324毫克, 78%)。

實例44



(S)-2-{{[(1R,2R,4S)-2-{{(S)-1-[[((S)-環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基}-戊酸第三丁酯 (44)

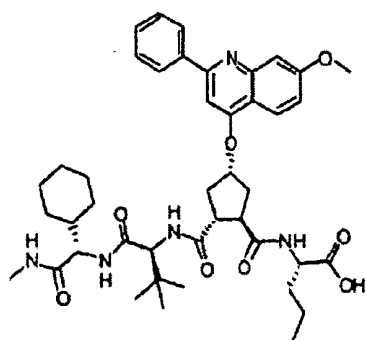
取化合物 43(38 毫克, 0.066 毫莫耳)溶於二噁烷/水 1:1(4 毫升)中, 溶液冷卻至 0°C, 添加 1 M LiOH(132 微升, 0.132 毫莫耳)。提高溫度至室溫, 攪拌溶液 2 小時後, 添加 1 M HCl 中和, 蒸發, 與甲苯共同蒸發。殘質與脫除保護基之胺 38 (1.1 當量)溶於 DMF, 採用合成化合物 34 之標準 HATU 偶合條件進行偶合。粗產物經 EtOAc 萃取, 以鹽水洗滌, 脫水, 過濾與濃縮。經 HPLC 純化 (MeOH/水 9:1+0.2% TEA), 產生化合物 44(44 毫克, 81%)之無色固體。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz)幾何異構物 (5:1) δ 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.85-1.19 (m, 3H), 0.93 (s, 重疊, 9H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.39 (s, 1.5H), 1.43 (s, 7.5H), 1.54-1.79 (m, 6H), 2.06-2.28 (m, 3H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.74 (d, 重疊, J=4.7 Hz, 3H), 3.42-3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 2.5H), 3.88 (s, 0.5 H), 4.19 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.39-4.59 (m, 1H), 4.68 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88-7.06 (m, 2H), 7.26-7.47 (m, 6H), 7.53 (b, 1H), 7.85-7.97

(m, 3H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 18.7, 25.6, 25.7, 26.0, 26.7, 28.0, 28.9, 29.7, 34.5, 34.7, 37.7, 38.0, 39.2, 46.6, 47.7, 52.7, 55.3, 58.5, 60.3, 77.9, 81.7, 98.0, 107.4, 115.0, 117.9, 122.8, 127.4, 128.6, 129.0, 140.2, 151.2, 158.9, 160.6, 161.1, 170.9, 171.6, 171.8, 172.7, 173.3。

Maldi-TOF-光譜：(M+H) $^+$ 計算值：828.5，實測值：828.6；(M+Na) $^+$ 計算值：850.5，實測值：850.6；(M+K) $^+$ 計算值：866.6，實測值：866.6。

實例 45



(S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基}-戊酸 (45)

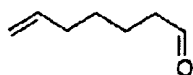
取化合物 44 (21 毫克，0.025 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中，添加三乙基矽烷 (10 微升，0.063 毫莫耳) 與 TFA (1.5 毫升)。於室溫下攪拌溶液 2 小時後，蒸發溶劑，與甲苯共同蒸發，產生化合物 45 (20 毫克，100%) 之無色固體。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, 重疊, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.99-1.25 (m, 4H), 1.30-1.49 (m, 3H), 1.50-1.90 (m, 8H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.64 (s, 3H),

2.72-2.87 (m, 1H), 3.34-3.57 (m, 3H), 4.02-4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 重疊, 3H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.57-5.66 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=2.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.69-7.79 (m, 3H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.42 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD) δ 14.0, 20.2, 26.0, 26.9, 27.2, 30.1, 30.7, 34.6, 35.3, 37.2, 39.1, 41.2, 47.7, 53.7, 56.9, 59.4, 59.5, 62.5, 83.7, 100.4, 101.3, 102.2, 116.2, 121.7, 126.7, 129.8, 130.8, 133.3, 133.9, 143.5, 157.9, 166.6, 168.5, 172.5, 173.6, 175.3, 175.4, 175.5。

Maldi-TOF-光譜： $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：772.4，實測值：772.6； $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值：794.4，實測值：794.6； $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值：810.5，實測值：810.6。

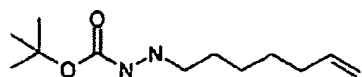
實例 46



庚-6-烯醛 (46)

在含庚-6-烯-1-醇(1毫升，7.44毫莫耳)與N-甲基嗎啉N-氧化物(1.308克，11.17毫莫耳)之DCM(17毫升)溶液中添加研磨過之分子篩(3.5克，4埃)。於氮蒙氣與室溫下攪拌混合物10分鐘後，添加四丙基銨過鈹酸鹽(TPAP)(131毫克，0.37毫莫耳)。再攪拌2.5小時，溶液經寅氏鹽過濾。小心蒸發溶劑，殘留之液體經急驟管柱層析法純化(DCM)，產生揮發性醛46(620毫克，74%)之油狀物。

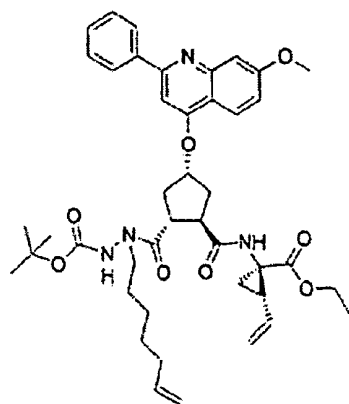
實例 47



N'-亞庚-6-烯-(E)-基-胼羧酸第三丁酯(47)

在含 46(68 毫克, 0.610 毫莫耳)與胼基甲酸第三丁酯(81 毫克, 0.613 毫莫耳)之 MeOH(5 毫升)溶液中添加研磨過之分子篩(115 毫克, 3 埃)。攪拌混合物 3 小時後, 經寅氏鹽過濾與蒸發。殘質溶於無水 THF(3 毫升)與 AcOH(3 毫升)中。添加 NaBH_3CN (95 毫克, 1.51 毫莫耳), 攪拌溶液一夜。反應混合物經飽和 NaHCO_3 溶液(6 毫升)與 EtOAc(6 毫升)稀釋。有機相經鹽水、飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌, 經硫酸鎂脫水與蒸發。氰基甲硼烷加合物經 MeOH(3 毫升)與 2 M NaOH(1.9 毫升)水解處理。攪拌混合物 2 小時, 蒸發 MeOH。添加水(5 毫升)與 DCM(5 毫升), 水相經 DCM 萃取 3 次。合併之有機相脫水與蒸發。經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯 9:1(含 1% 三乙基胺)與甲苯/乙酸乙酯 6:1(含 1% 三乙基胺)), 產生 47(85 毫克, 61%)之油狀物。

實例 48



(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4R)-2-(N'-第三丁氧基羧基-N-庚-6-烯基-胼基羧基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基-胼基羧基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基-胼基羧基}

基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯(48)

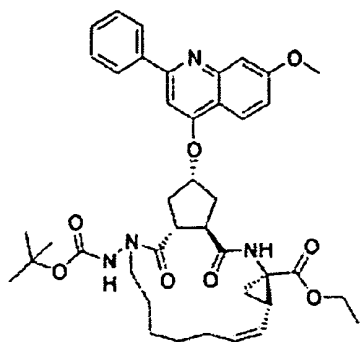
取主幹分子35(135毫克, 0.225毫莫耳)與三乙基矽烷(71微升, 0.447毫莫耳)溶於DCM(2毫升)中後, 添加三氟乙酸(TFA)(2毫升)。攪拌混合物2小時後, 與甲苯共同蒸發, 以排除TFA。殘質溶於DMF(3毫升)中, 添加47(60毫克, 0.263毫莫耳)與DIEA(118微升, 0.677毫莫耳)。降低溫度至0°C, 添加偶合試劑O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎗六氟磷酸鹽(HATU)(94毫克, 0.247毫莫耳)。攪拌冷卻之溶液半小時後, 再於室溫下16小時。於水浴中減壓加熱反應瓶排除溶劑。殘質溶於乙酸乙酯, 有機相經鹽水洗滌3次, 脫水, 過濾與蒸發。經HPLC純化(MeOH/H₂O 90:10(含0.2%三乙基胺)), 產生48(140毫克, 82%)之油狀物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 40°C): δ 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 3.42 (app. bs, 3H), 3.66-3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.88-5.02 (m, 2H), 5.07-5.18 (m, 2H), 5.20-5.32 (m, 1H), 5.63-5.84 (m, 2H), 6.62 (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 (dd, J=2.6, 9.2Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 4H), 7.99-8.10 (m, 3H);

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 23.0, 26.4, 26.6, 28.3, 28.6, 33.2, 33.5, 35.6, 37.6, 40.6, 44.7, 47.1, 48.6, 55.5, 61.5, 81.9, 98.4, 107.9, 114.5, 115.6, 118.1, 123.2, 127.6, 128.3, 128.7, 129.1, 133.5, 138.7, 140.7, 151.5, 154.5, 159.2,

160.9, 161.5, 170.5, 174.2, 176.3。

實例 49



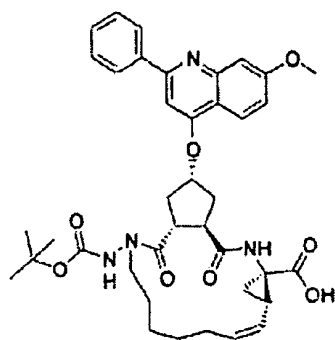
(Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-第三丁氧基羧基氨基-18-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,15-二氧代基-3,14-重氮-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九碳-7-烯-4-羧酸乙酯 (49)

在含 48(158 毫克，0.209 毫莫耳)之無水 DCM(25 毫升)溶液中通入氫氣 5 分鐘。於氫蒙氣下，在此攪拌溶液中添加含第二代赫達-格布觸媒(Hoveyda-Grubbs catalyst)(11 毫克，0.018 毫莫耳)之無水 DCM(5 毫升)溶液。混合物於氫蒙氣下回流加熱 16 小時。溶劑蒸發，經 HPLC 純化(MeOH/H₂O 90:10(含 0.2% 三乙基胺))，產生 49(107 毫克，70%)之無色固體。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.03-1.22 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 3H), 2.30-2.52 (m, 3H), 2.53-2.70 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.46-3.62 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.20-5.33 (m, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.39

(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 14.6, 23.4, 27.5, 27.7, 28.0, 28.5, 30.7, 36.1, 38.1, 42.5, 45.6, 56.0, 62.7, 79.9, 82.8, 100.2, 107.4, 116.6, 119.1, 124.5, 126.5, 128.9, 129.8, 130.5, 135.8, 141.5, 152.2, 156.4, 161.3, 162.5, 163.1, 171.9, 175.8, 179.0。MALDI-TOF-光譜 $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：727.4，實測值：727.5。

實例 50



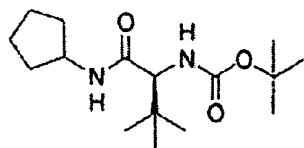
(Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-第三丁氧基羰基胺基-18-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,15-二氧代基-3,14-重氮-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九碳-7-烯-4-羧酸(50)

在含49(27毫克，0.037毫莫耳)之THF/MeOH/ H_2O 2:1:1(5毫升)溶液中添加1 M LiOH(300微升，0.300毫莫耳)。於室溫下攪拌溶液24小時，最後回流1小時。以1 M HCl酸化至pH 3-4後，蒸發，殘質經HPLC純化(MeOH/ H_2O 80:20與MeOH/ H_2O 90:10)，產生50(12毫克，46%)之無色固體。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.06-1.24 (m, 1H), 1.26-1.42 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.52-1.73 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 4H), 2.43-2.54 (m,

1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.49-3.66 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.25-5.42 (m, 2H), 5.56-5.68 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=9.1$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 23.6, 26.8, 27.8, 28.3, 28.5, 30.5, 35.8, 38.1, 43.0, 45.5, 56.0, 80.2, 82.7, 100.4, 106.9, 116.6, 119.2, 124.7, 127.4, 129.0, 129.8, 130.7, 134.8, 140.9, 151.6, 156.5, 161.1, 163.0, 163.4, 173.8, 175.7, 179.3。

實例 51



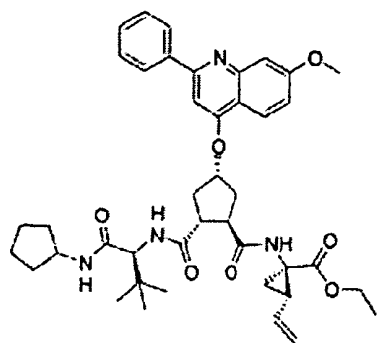
((S)-1-環戊基胺甲鹽基-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸第三丁酯 (51)

在含36(133毫克, 0.575毫莫耳)、環戊基胺(64微升, 0.648毫莫耳)與DIEA(301微升, 1.73毫莫耳)之DMF(3毫升)冷溶液中添加偶合試劑HATU(240毫克, 0.631毫莫耳)。攪拌混合物半小時, 再於室溫下攪拌2小時。於減壓下, 在水浴中加熱反應瓶排除溶劑, 殘質溶於乙酸乙酯中, 然後以鹽水洗滌有機相3次, 脫水, 過濾與蒸發。經急驟管柱層析法純化(甲苯/乙酸乙酯4:1), 產生51(140毫克, 82%)之無色晶體。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (s, 9H), 1.28-1.48 (m, 重疊, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.49-1.71 (m, 4H), 1.86-2.01 (m,

2H), 3.76 (b, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.32 (b, 1H), 5.91 (b, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 23.6, 23.7, 26.5, 28.3, 32.6, 33.1, 34.5, 51.0, 62.2, 79.4, 155.9, 170.3。

實例 52



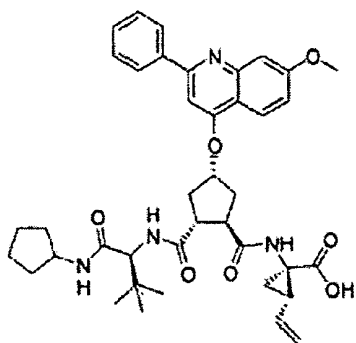
(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-((S)-1-環戊基胺甲醯基-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯 (52)

取化合物 51(298 毫克, 0.048 毫莫耳)與 35(16 毫克, 0.054 毫莫耳)依據 39 之製法脫除保護基及進行偶合。經 HPLC 純化($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 90:10(含 0.2% 三乙基胺)), 產生 52(22 毫克, 63%)之無色固體。

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.97 (s, 9H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26-1.37 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.30-3.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.04-4.21 (m, 3H), 5.12 (dd, $J=1.7, 10.3$ Hz, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 5.28 (dd, $J=1.7, 17.0$ Hz, 1H), 5.59 (b, 1H), 5.75 (ddd, $J=8.8, 10.3, 17.0$ Hz, 1H), 6.66-6.82 (m, 2H), 6.99 (s,

1H), 7.09 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.99-8.09 (m, 3H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 22.9, 23.6, 23.6, 26.7, 32.7, 33.2, 33.7, 34.8, 35.9, 36.6, 40.2, 46.4, 47.5, 51.3, 55.5, 61.1, 61.4, 78.0, 98.4, 107.1, 115.2, 117.9, 118.2, 123.1, 127.6, 128.8, 129.3, 133.5, 159.1, 161.4, 169.4, 169.9, 173.1, 174.0。MALDI-TOF光譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值: 725.4, 實測值: 725.6; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值: 747.4, 實測值: 747.6; $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值: 763.3, 實測值: 763.5。

實例 53



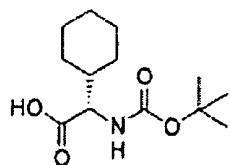
(1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-((S)-1-環戊基胺甲醯基-2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸(53)

在含 52(14 毫克, 0.019 毫莫耳)之二噁烷/ H_2O 1:1(4 毫升)溶液中添加 1 M LiOH(115 微升, 0.115 毫莫耳)。於室溫下攪拌溶液 24 小時。然後再加一份 LiOH(75 微升, 0.075 毫莫耳), 再攪拌溶液 24 小時。以 1 M HCl 酸化至 pH 3 後, 與甲苯共同蒸發, 殘質經 HPLC 純化(MeOH/ H_2O 70:30(含 0.2% TFA)), 產生 53(8 毫克, 60%)之無色固體。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.98 (s, 9H), 1.28-1.48 (m,

3H), 1.49-1.76 (m, 5H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.94-4.03 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 5.10 (dd, $J=1.8, 10.3$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=1.8, 17.2$ Hz, 1H), 5.62 (b, 1H), 5.82 (ddd, $J=9.1, 10.3, 17.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.5, 9.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50-7.69 (dd, 重疊, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 8.01-8.11 (m, 2H), 8.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD): δ 24.7, 24.7, 27.3, 33.1, 33.6, 34.7, 35.4, 36.9, 38.7, 41.0, 47.4, 52.3, 56.9, 62.3, 83.9, 100.4, 102.3, 116.2, 117.7, 121.6, 126.7, 129.8, 130.8, 133.4, 133.8, 135.6, 143.5, 158.0, 166.5, 168.6, 171.9, 173.4, 175.2, 176.4。MALDI-TOF-光譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值: 697.4, 實測值: 697.3; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值: 718.7, 實測值: 719.3; $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值: 735.3, 實測值: 735.3。

實例 54



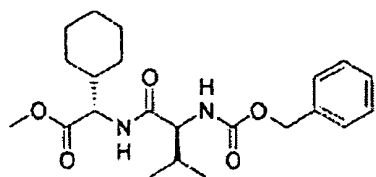
(S)-第三丁氧基羧基胺基-環己基-乙酸甲酯(54)

在含 Boc-Chg-OH(53 毫克, 0.206 毫莫耳)之丙酮(3 毫升)溶液中添加甲基碘(195 微升, 3.1 毫莫耳)與氧化銀(I)(53 毫克, 0.229 毫莫耳)。使混合物於加蓋鋁箔之反應瓶中攪拌一夜。然後溶液經寅氏鹽過濾與蒸發。經急驟管柱層析法純

化(甲苯/乙酸乙酯 15:1)，產生甲酯 54(56 毫克，100%)之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00-1.34 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.54-1.82 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (dd, $J=2.8, 5.0$ Hz, 1H), 5.05 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 26.0, 28.2, 28.3, 29.5, 41.1, 52.0, 58.3, 79.7, 155.6, 172.9。

實例 55

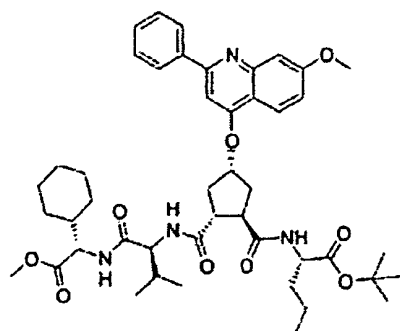


(S)-((S)-2-苯甲基氧羰基胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-環己基-乙酸甲酯 (55)

取化合物 54 (93 毫克，0.343 毫莫耳)依據 39 之製法脫除保護基，與 Z-Va1-OH(95 毫克，0.378 毫莫耳)偶合。經急驟管柱層析法(甲苯/乙酸乙酯 4:1)，產生 55(131 毫克，94%)之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92-1.30 (m, 11H), 1.54-1.88 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.52 (dd, $J=3.0, 5.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.49 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 7.34 (s, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 17.8, 19.0, 25.8, 28.2, 29.3, 31.2, 40.5, 51.9, 56.8, 60.0, 66.8, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 136.2, 156.3, 171.3, 172.2。

實例 56



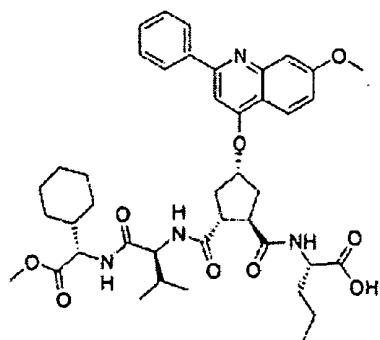
(S)-2-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基]-戊酸第三丁酯 (56)

在含55(40毫克, 0.099毫莫耳)之乙醇(95%)(7.5毫升)溶液中添加鈹/活性碳(10%, 40毫克), 混合物於室溫及加壓下氫化2小時。混合物經寅氏鹽過濾, 蒸發。化合物43(38毫克, 0.083毫莫耳)溶於二噁烷/ H_2O 1:1(3毫升), 混合物冷卻至 0°C 後, 添加1 M LiOH(140微升, 0.140毫莫耳)至攪拌溶液中。混合物經1 M鹽酸中和後, 蒸發溶劑, 與甲苯共同蒸發。殘質採用合成化合物48之相同HATU偶合條件, 與脫除保護基之55偶合。經HPLC純化(MeOH/ H_2O 90:10(含0.2%三乙基胺)), 產生56(56毫克, 88%)之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-0.96 (m, 9H), 0.82-1.22 (m, 重疊, 6H), 1.23-1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.69 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 2H), 5.17 (b, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 6.74 (b, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H),

7.39-7.55 (m, 5H), 7.98-8.10 (m, 3H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 13.7, 18.1, 18.6, 19.2, 25.9, 28.0, 28.2, 29.6, 30.7, 34.6, 36.5, 37.6, 40.8, 47.4, 47.5, 52.1, 52.8, 55.5, 56.8, 58.9, 77.8, 82.0, 98.3, 107.5, 115.3, 118.1, 123.1, 127.5, 128.7, 129.1, 140.5, 151.4, 159.2, 160.7, 161.3, 171.0, 171.5, 172.3, 172.8, 173.0。MALDI-TOF-光譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值: 815.5, 實測值: 815.7; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值: 837.4, 實測值: 837.6; $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值: 853.4, 實測值: 853.6。

實例 57



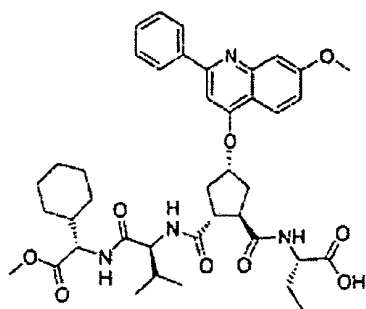
(S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基}胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基}-胺基}-戊酸(57)

取第三丁酯 56(28 毫克, 0.034 毫莫耳)與三乙基矽烷(14 微升, 0.088 毫莫耳)溶於 DCM(2 毫升)中後, 添加三氟乙酸(2 毫升), 攪拌混合物 2 小時。與甲苯共同蒸發, 產生 57(26 毫克, 100%)之無色固體。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.86-1.00 (m, 9H), 1.01-1.24 (m, 4H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 8H), 1.70-1.89 (m, 重疊, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 重疊, 2H),

2.49-2.64 (m, 1H), 2.72-2.91 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 重疊, 1H), 3.50-3.68 (m, 重疊, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.62 (b, 1H), 7.44 (dd, $J=2.2, 9.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.65-7.78 (m, 3H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.41 (dd, $J=2.8, 9.3$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 75.5 MHz): δ 13.9, 18.8, 19.7, 20.2, 27.0, 29.7, 30.5, 31.8, 34.6, 37.7, 38.9, 41.1, 47.8, 52.3, 53.6, 56.9, 58.8, 58.9, 60.3, 83.8, 100.4, 102.2, 116.2, 121.6, 126.7, 129.8, 130.8, 133.3, 133.8, 143.5, 157.9, 166.5, 168.5, 173.3, 173.9, 175.5, 175.5, 175.6。MALDI-TOF-光譜： $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：759.4，實測值：759.7； $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值：781.4，實測值：781.7； $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值：797.4，實測值：797.7。

實例 58



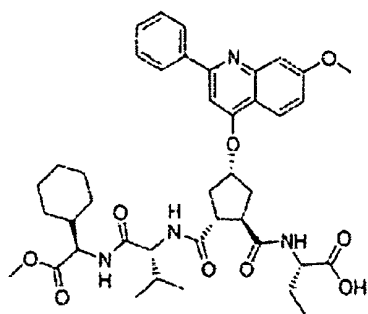
(S)-2-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[(S)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基]-丁酸(58)

依實例42說明之製法，但其中改用L-2-胺基-N-丁酸第三丁酯替代H-Nva-OtBu。所得化合物再依實例43說明之方法

反應，產生(1R,2R,4R)-2-((S)-1-第三丁氧基羰基-丙基胺甲
 鹽基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧酸甲
 酯。此化合物與55依實例56說明之方法偶合後，依實例57
 說明之方法水解酯，產生58之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.82-0.99 (m, 9H), 0.82-1.40 (m, 重疊, 6H), 1.48-1.78 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 重疊, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.71-2.90 (m, 1H), 3.16-3.39 (m, 重疊, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 5.31 (b, 1H), 7.43 (dd, $J=2.2, 9.3$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66-7.89 (m, 3H), 7.99-8.07 (m, 2H), 8.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 10.7, 18.8, 19.7, 25.8, 27.0, 27.0, 29.7, 30.5, 31.8, 37.7, 38.9, 41.2, 47.9, 52.3, 55.3, 56.9, 58.8, 60.6, 83.6, 100.7, 102.2, 116.3, 121.5, 126.7, 129.8, 130.8, 133.7, 133.8, 143.9, 158.2, 166.4, 168.3, 173.3, 173.8, 175.2, 175.5, 175.6。
 MALDI-TOF-光譜: $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值: 745.4, 實測值: 744.9;
 $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值: 767.4, 實測值: 766.9; $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值:
 783.5, 實測值: 782.9。

實例 59

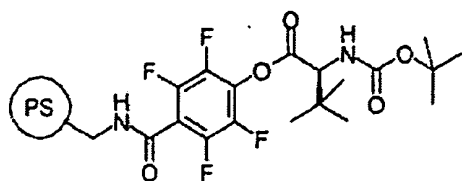


(S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{(R)-[((R)-環己基-甲氧基羰基-甲基)-胺甲鹽基]-2-甲基-丙基胺甲鹽基}-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羰基]-胺基}-丁酸(59)

依實例54說明之方法，但其中改用Boc-D-環己基甘胺酸替代Boc-L-環己基甘胺酸。所得化合物再依實例55說明之方法反應後，依實例56說明之方法，與(1R,2R,4R)-2-((S)-1-第三丁氧基羰基-戊基胺甲鹽基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧酸甲酯偶合。依實例57說明之方法脫除酯基，產生化合物59之無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 0.82-1.02 (m, 9H), 1.04-1.42 (m, 6H), 1.52-1.80 (m, 6H), 1.80-1.96 (m, 重疊, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.24-3.39 (m, 重疊, 1H), 3.47-3.60 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 5.64 (app. bs, 1H), 7.44 (d, $J=2.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.67-7.81 (m, 3H), 8.04 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.41 (d, $J=9.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 75.5 MHz): δ 10.8, 18.5, 19.6, 25.7, 27.1, 27.1, 30.1, 30.6, 31.9, 37.3, 38.2, 41.1, 47.8, 52.3, 55.4, 56.9, 59.0, 59.1, 60.2, 83.8, 100.5, 102.2, 116.3, 121.6, 126.8, 129.8, 130.8, 133.6, 133.8, 143.7, 158.1, 166.5, 168.5, 173.4, 173.8, 175.4, 175.7, 175.7。MALDI-TOF-光譜： $(\text{M}+\text{H})^+$ 計算值：745.4，實測值：745.4； $(\text{M}+\text{Na})^+$ 計算值：767.4，實測值：767.4； $(\text{M}+\text{K})^+$ 計算值：783.5，實測值：783.3。

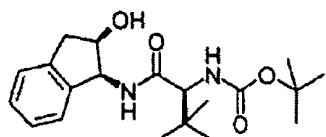
實例 60



與樹脂結合之2-第三丁氧羰基氨基-3,3-二甲基丁酸(60)

在 Argonaut 樹脂 PS-TFP(1.38 毫莫耳/克, 10 克)與 2-第三丁氧羰基氨基-3,3-二甲基-丁酸(4.5 克, 20.7 毫莫耳)中添加二氯甲烷(40 毫升)與 DMF(10 毫升)。在此混合物中添加 DMAP(1 克, 8.28 毫莫耳)後, 添加 DIC(9.5 毫升, 60.7 毫莫耳)。於室溫下攪拌 3 小時後, 濾出樹脂, 依序以 DMF、THF、DCM、THF、DCM 與醚洗滌後, 真空乾燥。

實例 61



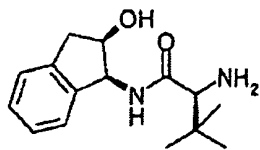
[1-(2-羥基-茚滿-1-基胺甲鹽基)-2,2-二甲基-丙基]-胺甲酸第三丁酯(61)

在含一部份 60(200 毫克)之 DCM 中添加胺基茚滿醇(0.14 毫莫耳)。攪拌混合物 2 小時。濾出液體, 以 2×DCM 洗滌樹脂。合併液體, 濃縮至乾, 產生標題化合物(20.5 毫克, 0.055 毫莫耳)。以 HPLC 測得純度 >95%。M+H⁺ 363.15。

¹³C NMR δ_C (100 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 27.0, 28.5, 34.2, 39.8, 50.8, 57.9, 68.2, 73.7, 124.8, 125.6, 127.4, 128.5, 140.4, 171.6。 ¹H NMR δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 1.07 (9H, s, CCH₃), 1.44 (9H, s, OCCH₃), 2.93 (1H, dd, J_{gem} 16.4 Hz, J_{3,2}

2.3 Hz, CH₂), 3.15 (1H, dd, J_{gem} 16.4 Hz, $J_{3,2}$ 5.2 Hz, CH₂)。

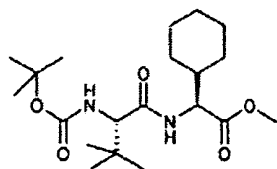
實例 62



2-氨基-N-(2-羥基-茚滿-1-基)-3,3-二甲基丁醯胺(62)

於室溫下，取化合物 61 保持在 DCM-TFA 2:1 (2 毫升) 中 60 分鐘。溶液與甲苯共同蒸發至乾。

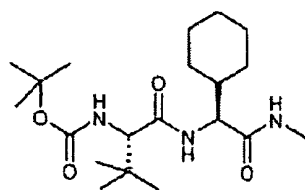
實例 63



(2-第三丁氧羰基氨基-3,3-二甲基-丁醯基氨基)-環己基-乙酸甲酯(63)

在含 2-第三丁氧羰基氨基-3,3-二甲基丁酸 (500 毫克，2.16 毫莫耳)、氨基-環己基-乙酸甲酯 (444 毫克，2.59 毫莫耳) 與 HATU (2 克，5.40 毫莫耳) 之 DMF (20 毫升) 溶液中添加二異丙基乙基胺 (1.88 毫升，10.8 毫莫耳)。溶液於室溫下攪拌 1 小時，以二氯甲烷 (40 毫升) 稀釋。溶液經 NaHCO₃ 水溶液 (飽和) 與水 (×2) 洗滌，脫水與濃縮。產物之純度 > 95%。M+H⁺ 385.4。

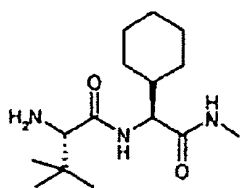
實例 64



{1-[(環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-胺甲醯基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸第三丁酯(64)

在含化合物 63 之 EtOH-THF 1:2 中添加大量過量之甲基胺 (30% 水溶液)，於室溫下靜置 2 週。溶液濃縮，殘質經短矽膠管柱層析，以 2% MeOH 之二氯甲烷溶液溶離，產生純產物 (>95%) $M+H^+$ 384.5。

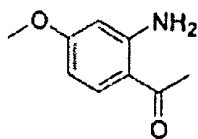
實例 65



2-胺基-N-(環己基-甲基胺甲醯基-甲基)-3,3-二甲基-丁醯胺 (65)

於室溫下，取化合物 64 保持在二氯甲烷-三氟乙酸 2:1 中 1 小時，濃縮至乾。殘質真空乾燥 16 小時。逆向 C18 HPLC 顯示純度 >95%。 $M+H^+$ 283.1。

實例 66



1-(2-胺基-4-甲氧基苯基)乙酮(66)

取間胺基苯甲醚(10.0克，82毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (50毫升) 中，溶液冷卻至 $-50^\circ C$ 。在 20 分鐘期間慢慢添加 BCl_3 (1 M CH_2Cl_2 溶液，82毫升，82毫莫耳)，然後於 $-50^\circ C$ 下攪拌混合物 30 分鐘後，依序添加 $AcCl$ (6.0毫升，84毫莫耳) 與 $AlCl_3$ (11克，82毫莫耳)。混合物於 $-50^\circ C$ 下攪拌 1 小時後，

使之回升室溫。於室溫下攪拌一夜後，溶液於40℃下加熱4小時，然後將混合物倒至冰上。水性混合物經10% NaOH (w/v)調成鹼性，以EtOAc(4×200毫升)萃取。合併之有機相經鹽水洗滌，脫水(MgSO₄)與蒸發，產生黑色固體，經急驟管柱層析法純化(醚/CH₂Cl₂ 20:80)。所得固體自醚/己烷中再結晶，產生化合物93之發亮黃褐色小葉狀物(5.6克，42%)。

實例 67

N-(第三丁基)-N'-異丙基硫脲(67)

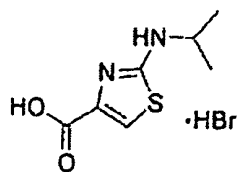
在含異硫代氰酸第三丁酯(5.0毫升，39毫莫耳)之CH₂Cl₂(200毫升)溶液中添加異丙基胺(4.0毫升，47毫莫耳)與二異丙基乙基胺(DIEA)(6.8毫升，39毫莫耳)，於室溫下攪拌混合物2小時。反應混合物經EtOAc稀釋，以10%檸檬酸(2x)、飽和NaHCO₃(2x)、水(2x)與鹽水(1x)洗滌。有機層脫水(MgSO₄)與蒸發，產生標題化合物(3.3克，52%)之白色固體，未再純化即使用。

實例 68

N-異丙基硫脲(68)

取化合物67(3.3克，20毫莫耳)溶於濃HCl(45毫升)中，溶液回流40分鐘。使混合物冷卻至室溫後，於冰浴中冷卻，以NaHCO₃固體及飽和NaHCO₃調至pH 9.5，然後以EtOAc(3x)萃取產物。合併之有機相經水(2x)與鹽水(1x)洗滌，脫水(MgSO₄)與蒸發，產生粗產物標題化合物(2.1克，90%)，未再純化即使用。

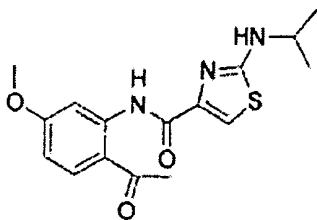
實例 69



2-(異丙基胺基)-1,3-噻唑-4-羧酸氫溴酸鹽 (69)

取含化合物 68(2.1 克, 18 毫莫耳)與 3-溴丙酮酸(3.0 克, 18 毫莫耳)之二噁烷(180 毫升)懸浮液加熱至 80℃。當達到 80℃ 時, 混合物轉呈透明, 產物很快即呈白色固體沉澱析出。加熱 2 小時後, 反應混合物冷卻至室溫, 濾出沉澱, 收集。產生純標題產物(4.4 克, 94%)。

實例 70

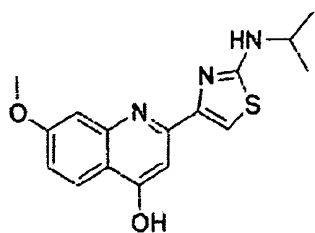


N-(2-乙醯基-5-甲氧基苯基)-2-(異丙基胺基)-1,3-噻唑-4-羧醯胺 (70)

取含化合物 69(4.4 克, 16.5 毫莫耳)與苯胺衍生物 66(2.75 克, 16.5 毫莫耳)之吡啶(140 毫升)混合物冷卻至 -30℃ (冷卻時, 透明溶液轉呈部份懸浮液)。以 5 分鐘時間慢慢添加 POCl_3 (3.3 毫升, 35 毫莫耳)。混合物於 -30℃ 下攪拌 1 小時後, 使之回升室溫。於室溫下攪拌 1.5 小時後, 反應混合物倒至冰上, 以固態及飽和 NaHCO_3 調整 pH 至約 9-10。以 CH_2Cl_2 (3x) 萃取粗產物, 合併之有機相脫水(MgSO_4)與蒸發。深米色粗產物固體經急驟管柱層析法純化(己烷/ EtOAc

55:45)，產生化合物 70(5.6 克，76%)之淺黃色固體。

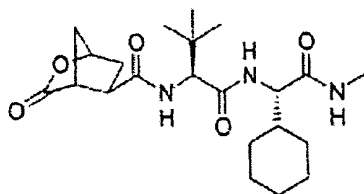
實例 71



2-[2-(異丙基胺基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-醇(71)

取含 t.BuOK(2.42 克，21 毫莫耳)之無水 t.BuOH(40 毫升)溶液加熱至回流。以 5 分鐘時間，分批添加化合物 70(1.8 克，5.4 毫莫耳)，所得深紅色溶液於回流下再攪拌 20 分鐘。混合物冷卻至室溫，添加 HCl(4 M 二噁烷溶液，8.0 毫升，32 毫莫耳)後，反應混合物真空濃縮。為了確實排除所有 HCl 與二噁烷，使粗產物再溶於 CH₂Cl₂ 中 2 次，徹底蒸發，得到化合物 71 之微不純之 HCl 鹽(1.62 克)之褐色固體。產物溶於 CH₂Cl₂ 中，以飽和 NaHCO₃ 洗滌後，水相經 CH₂Cl₂ 萃取數次。合併之有機相脫水(MgSO₄)與蒸發，產生化合物 71(1.38 克，81%)之淡褐色固體(以 HPLC 測得純度 >95%)。¹H-NMR (MeOH-d₄，400 MHz): δ 1.30 (d, J=6.0 Hz, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H)。

實例 72

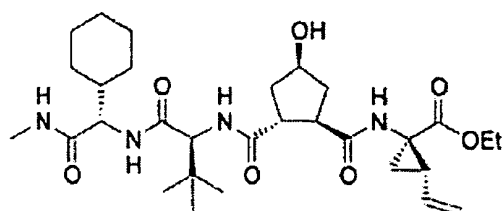


(1R,4R,5R)-N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-環己基-2-(甲基胺基)-2-氧

代乙基]胺基]羧基]-2,2-二甲基丙基]-3-氧代基-2-氧雜雙環
[2.2.1]庚烷-5-羧醯胺(72)

在含化合物 32(53 毫克, 0.34 毫莫耳)之 DMF(9 毫升)溶液中添加化合物 65(80 毫克, 0.28 毫莫耳)與 DIEA(290 微升, 1.66 毫莫耳)。溶液冷卻至 0°C, 添加 HATU(127 毫克, 0.33 毫莫耳)。於 0°C 下攪拌 1 小時後, 於室溫下 1 小時, 蒸發溶劑。粗產物經急驟管柱層析法純化(EtOAc/甲苯 2:1), 產生化合物 72(110 毫克, 92%)之白色固體。

實例 73

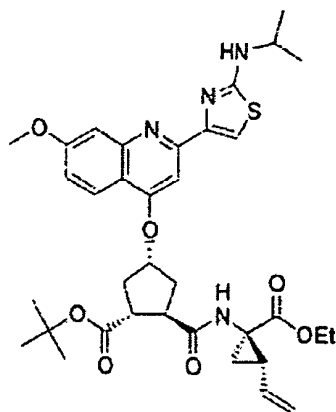


(1R)-[[[(1R,2R,4R)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-環己基-2-(甲基
胺基)-2-氧代乙基]胺基]羧基]-2,2-二甲基丙基]胺基]羧
基]-4-羥基環戊基]羧基]胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯
(73)

取化合物 72(60 毫克, 0.14 毫莫耳)溶於二噁烷(3.5 毫升)與水(2.5 毫升)中, 溶液冷卻至 0°C。以 5 分鐘時間滴加 LiOH(1 M, 280 微升, 0.28 毫莫耳)後, 反應混合物於 0°C 下攪拌 40 分鐘。以 1 M HCl 調至 pH 7, 蒸發溶劑。殘質懸浮於 DMF(5 毫升)與 1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯(32 毫克, 0.17 毫莫耳)中, 添加 DIEA(146 微升, 0.84 毫莫耳)。冷卻至 0°C 後, 添加 HATU(64 毫克, 0.17 毫莫耳), 混合物於 0°C 下攪拌 1 小時, 於室溫下 1 小時。蒸發溶劑, 產物經急驟管柱層析法純

化(EtOAc/MeOH 9:1)，產生化合物 73(67毫克，82%)之白色固體。

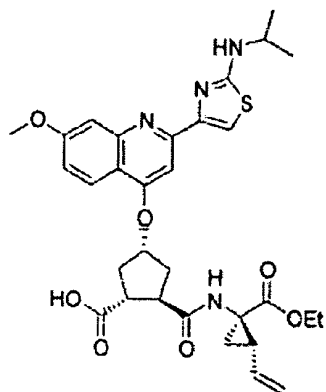
實例 74



(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(乙氧羰基)-2-乙烯基環丙基]胺基]羰基]-4-[[2-[2-(異丙基胺基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧]環戊烷羧酸第三丁酯(74)

標題化合物係依據實例 76 方法 A 說明之方法製備，但其中改用化合物 34 替代化合物 73。(註：使用 4 當量 Ph_3P 與 DIAD。層析溶離液：甲苯/EtOAc 1:1)。

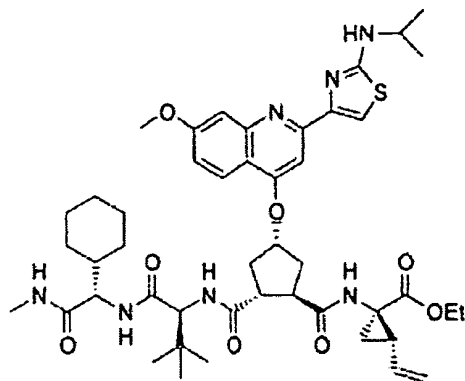
實例 75



(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(乙氧羰基)-2-乙烯基環丙基]胺基]羰基]-4-[[2-[2-(異丙基胺基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧]環戊烷羧酸(75)

在含化合物 74(20 毫克, 30 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (2 毫升)溶液中添加 TFA(2 毫升)與 Et_3SiH (10 微升, 63 毫莫耳)。2 小時後, 蒸發揮發性物質, 產物未再純化即使用。化合物 75:18 毫克, 全收量, 白色固體。

實例 76

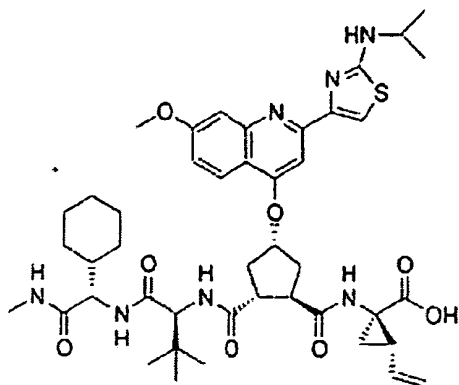


(1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-環己基-2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]胺基]羧基]-2,2-二甲基丙基]胺基]羧基]-4-[[7-甲氧基-2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]-4-噻唑基]-4-噻啉基]氧]環戊基]羧基]胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯(76)

方法 A: 在含化合物 73(59 毫克, 0.10 毫莫耳)之無水 THF(4 毫升)溶液中添加噻啉 71(49 毫克, 0.16 毫莫耳)與 Ph_3P (65 毫克, 0.25 毫莫耳)。冷卻至 0°C 後, 以 5 分鐘時間滴加 DIAD(50 微升, 0.25 毫莫耳)。溶液於 0°C 下攪拌 1 小時後, 於室溫下 48 小時。蒸發溶劑, 殘質經急驟管柱層析法純化($\text{CHCl}_3/2\text{ M NH}_3$ 之 MeOH 溶液 95:5), 產生化合物 76(9 毫克, 10%)之白色固體。

方法 B: 取化合物 75 依據實例 72 之方法與化合物 65 偶合, 產生標題化合物(82%)。

實例 77

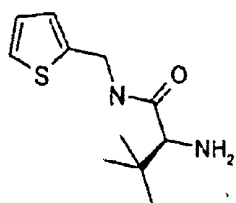


(1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-[[[(1S)-1-環己基-2-(甲基
胺基)-2-氧代乙基]胺基]羧基]-2,2-二甲基丙基]胺基]羧
基]-4-[[[(7-甲氧基-2-[2-[(1-甲基乙基)胺基]-4-噻唑基]-4-噻
啉基)氧]環戊基]羧基]胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸(77)

取化合物 76(8 毫克, 9 微莫耳)溶於 MeOH(150 微升)與 THF(100 微升)之混合物中。添加 LiOH(1 毫克, 42 微莫耳)之水(25 微升)溶液, 混合物於 50°C 下攪拌一夜。溶液經 HOAc 中和, 蒸發。殘質懸浮於 CH₂Cl₂ 中, 以水洗滌。有機相蒸發, 產生標題化合物(8 毫克, 全收量)之白色固體。

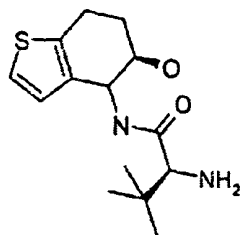
¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz)(幾何異構物之混合物): δ 0.60-1.33 (m, 21H), 1.35-1.73 (m, 12H), 1.90-2.42 (m, 2H), 2.51-2.75 (m, 6H), 3.20-3.38 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.28 (m, 1H), 4.91-5.02 (m, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 5.64-5.83 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 1H), 7.85-8.08 (m, 1H)。

實例 78

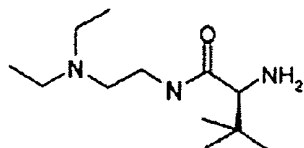


2-胺基-3,3-二甲基-N-噻吩-2-基-甲基-丁醯胺(78)

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用噻吩-2-甲基胺替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

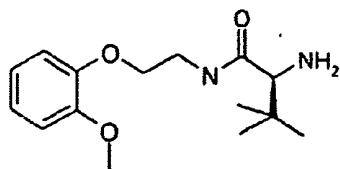
實例 79**2-胺基-N-(6-羥基-4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-5-基)-3,3-環甲基-丁醯胺(79)**

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用2-胺基-4,5,6,7-四氫-苯并[b]噻吩-5-醇替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

實例 80**2-胺基-N-(2-二乙基胺基-乙基)-3,3-二甲基-丁醯胺(80)**

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用N,N-二乙基乙二胺替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

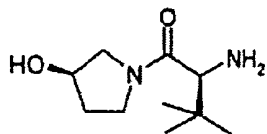
實例 81



2-氨基-N-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-3,3-二甲基-丁醯胺
(81)

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用2-甲氧基苯氧基乙基胺替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

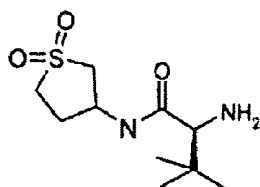
實例82



2-氨基-1-(3-羥基-吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-丁烷-1-酮(82)

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用(R)-3-吡咯啉酮替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

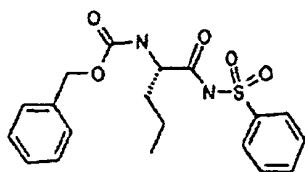
實例83



2-氨基-N-(1,1-二氧代基-四氫-1-噻吩-3-基)-3,3-二甲基-丁醯胺(83)

依實例61說明之製法製備標題化合物，但其中改用2-甲氧基苯氧基乙基胺替代胺基茛滿醇，然後依實例62說明之方法脫除Boc基團。

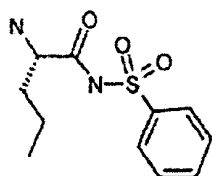
實例 84



胺甲酸[(1S)-1-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]丁基]-, 苯基甲基酯(84)

在含 Z-Nva-OH(150毫克, 0.59毫莫耳)之 THF(6毫升)攪拌溶液中添加 CDI(400毫克, 2.4毫莫耳)。於室溫下攪拌漿物 30分鐘後, 添加 DBU(200微升, 1.3毫莫耳)與苯磺醯胺(250毫克, 1.59毫莫耳)之 THF(2毫升)溶液。混合物於 60°C 下攪拌 48小時後, 濃縮至乾。殘質溶於 MeOH, 經 HPLC 純化, 產生標題化合物(118.5毫克, 0.304毫莫耳)。以 HPLC 測得純度 >95%。M-H⁺ 389.0, +Na 412.96。

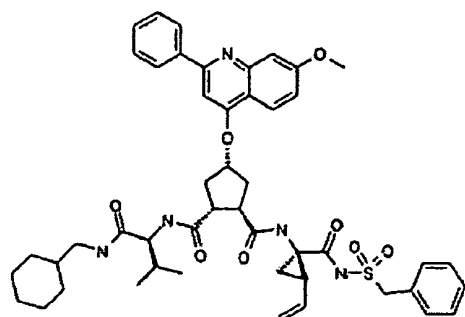
實例 85



(2S)-2-氨基-N-(苯磺醯基)戊醯胺(85)

取化合物 84 溶於 MeOH(5毫升)中後, 添加 Pd/C, 進行氫化反應 2 小時。漿物經寅氏鹽過濾, 以 MeOH 洗滌, 與濃縮至乾, 產生標題化合物。產率 100%。M+H⁺ 257.3。

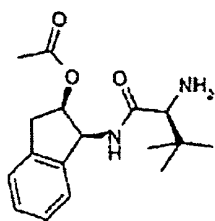
實例 86



4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷-1,2-二羧酸 1-{[1-(環己基甲基-胺甲鹽基)-2-甲基-丙基]-鹽胺} 2-[(1-苯基甲磺鹽基胺基羧基-2-乙烯基-環丙基)-鹽胺](86)

依實例 60 說明之方法附接 N-(第三丁氧基羰基)-L-纈胺酸至 Argonaut 樹脂 PS-TFP 上後，與環己烷甲基胺依實例 61 說明之方法反應，依實例 62 說明之方法脫除 Boc 保護基。所得胺依實例 39 說明之方法，與化合物 35 進行偶合反應後，依實例 40 說明之方法水解乙酯，產生 1-{[2-[1-(環己基甲基-胺甲鹽基)-2-甲基-丙基胺甲鹽基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸。所得酸依實例 94 說明之方法處理，但其中改用甲苯磺鹽胺替代環丙基磺鹽胺，產生標題化合物。產率 6%。以 HPLC 測得之純度 >95%。M+H⁺ 864.32。

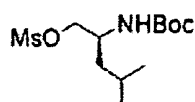
實例 87



乙酸 (1S,2R)-1-((2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁鹽基胺基)-茚滿-2-基酯 (87)

取化合物 61(4克)保持在吡啶-乙酸酐 2:1 中 30 分鐘。添加 DCM，溶液經檸檬酸(水溶液)與 NaHCO_3 (水溶液)洗滌。有機層濃縮至乾，產生乙醯化產物。以 HPLC 測得純度 $>90\%$ 。產生之化合物保持在 30% TFA 之 DCM 溶液中 1.5 小時後，濃縮至乾。自甲苯中共同蒸發 2 次，產生標題產物。以 HPLC 測得純度 $>90\%$ 。

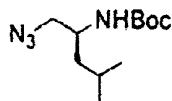
實例 88



(2S)-甲磺酸 2-第三丁氧基羰基胺基-4-甲基-戊基酯(88)

在冰-水浴中冷卻之含((1S)-1-羥基甲基-3-甲基-丁基)-胺甲酸第三丁基酯(25克，115毫莫耳)之二氯甲烷(500毫升)溶液中依序添加二異丙基乙基胺(35.7克，276毫莫耳)與甲磺醯氯(15.81克，138毫莫耳)。所得溶液攪拌一夜，此期間使混合物慢回升至周溫。混合物依序經水、10%檸檬酸(水溶液)、水及飽和 NaHCO_3 (水溶液)洗滌後，經 Na_2SO_4 脫水，濃縮成褐色固體(32.6克，96%)，未再純化即用於下一個反應。

實例 89

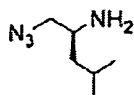


ii) ((1S)-1-疊氮基甲基-3-甲基-丁基)-胺甲酸第三丁酯(89)

取實例 88 之甲磺酸酯(32.6克，110毫莫耳)，於 80°C 下，經含疊氮化鈉(21.45克，330毫莫耳)之 DMF 處理 24 小時。蒸

發溶劑，殘質溶於DCM中，過濾，以飽和NaHCO₃(水溶液)洗滌。溶液經Na₂SO₄脫水與濃縮，產生褐色油狀物，經急驟層析法純化，以乙酸乙酯與己烷之梯度溶離，產生標題化合物之白色固體(19.55克，73%)。

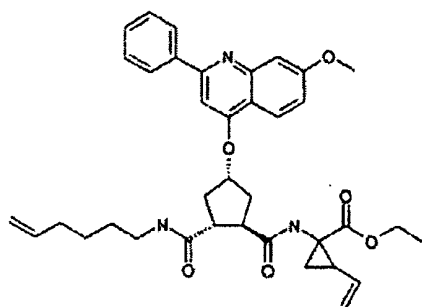
實例 90



(1S)-1-疊氮基甲基-3-甲基-丁基胺(90)

取((1S)-1-疊氮基甲基-3-甲基-丁基)-胺甲酸第三丁酯(9.64克，39.78毫莫耳)經含TFA(30毫升)之DCM(150毫升)處理3小時，混合物減壓蒸發，殘質溶於乙酸乙酯中，以1 M K₂CO₃水溶液洗滌，經Na₂SO₄脫水與濃縮，產生黃色液體(4.55克，80%)。

實例 91

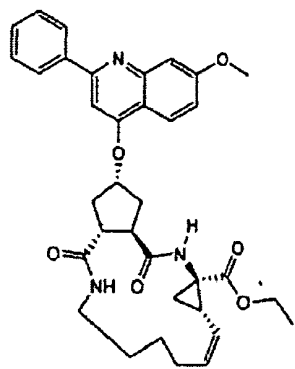


1-[[2-己-5-烯基胺甲醯基-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基]-胺基]-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯(91)

取化合物35，依據實例39說明之方法經三乙基矽烷處理，脫除第三丁酯。所得酸(724毫克，1.33毫莫耳)、己-5-烯基胺鹽酸鹽(271毫克，2毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.85毫升，10.65毫莫耳)溶於DMF(20毫升)中，冷卻至0℃。30

分鐘後，添加 HATU(608 毫克，1.6 毫莫耳)，使燒瓶離開冰浴。以 LC-MS 追蹤反應。3 小時後，反應混合物經 EtOAc(100 毫升)與碳酸氫鈉水溶液(15 毫升)萃取。EtOAc-相經硫酸鎂脫水，蒸發，經矽膠層析法純化(25% EtOAc 之己烷溶液→50% EtOAc 之己烷溶液)，產生純標題產物(726 毫克，87%)。MS ($M+H^+$): 525.8。

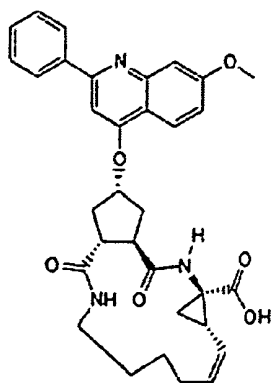
實例 92



17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(92)

取化合物 91(363 毫克，0.58 毫莫耳)溶於脫氣之二氯甲烷(100 毫升)中。添加第二代赫達-格布觸媒(Hoveyda-Grubbs catalyst)(26 毫克，0.041 毫莫耳)，混合物於氬蒙氣下回流一夜。反應混合物於矽石上蒸發，經矽膠層析法純化(50% EtOAc 之己烷溶液→70% EtOAc 之己烷溶液)，產生純標題產物(111 毫克，32%)。MS ($M+H^+$): 597.7

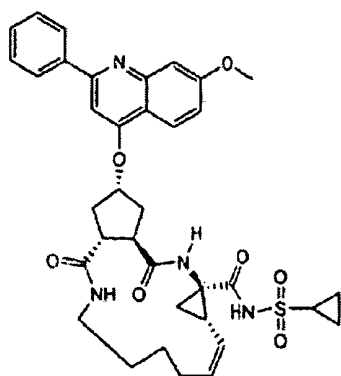
實例 93



17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧酸(93)

取化合物 92(95 毫克，0.159 毫莫耳)溶於四氫呋喃(10 毫升)、甲醇(5 毫升)與水(4 毫升)中。添加含氫氧化鋰(40 毫克，1.67 毫莫耳)之水(1 毫升)溶液。加熱反應混合物至 65℃。3 小時後，冷卻反應混合物，以 HCl 水溶液酸化(pH=5)，於矽石上蒸發，經矽膠層析法純化(10% MeOH 之二氯甲烷溶液→15% MeOH 之二氯甲烷溶液)，產生純標題產物(65 毫克，72%)。MS (M+H⁺): 569.8

實例 94

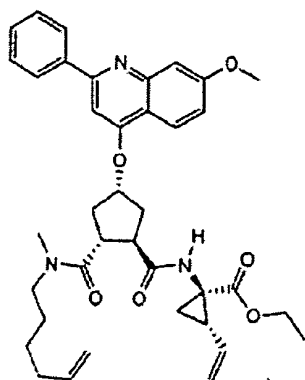


環丙烷磺酸[17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧基]-醯胺(94)

取化合物 93(65 毫克，0.12 毫莫耳)、DMAP(21 毫克，0.17

毫莫耳)與EDAC(44毫克, 0.23毫莫耳)溶於DMF(0.2毫升)中。於室溫下攪拌反應混合物5小時後, 添加環丙基磺醯胺(69毫克, 0.57毫莫耳)與DBU(80微升, 0.57毫莫耳)。於室溫下攪拌一夜後, 反應混合物經EtOAc(80毫升)與檸檬酸水溶液(10%, 2×15毫升)萃取。有機相經硫酸鎂脫水, 於矽石上蒸發, 經矽膠層析法純化2次(5% MeOH之二氯甲烷溶液→15% MeOH之二氯甲烷溶液), 產生漿物。此漿物溶於少量乙腈中, 經乙醚沉澱, 產生純標題產物(19毫克, 23%)。MS ($M+H^+$): 673.2

實例 95

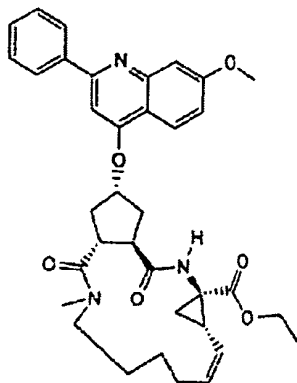


1-{[2-己-5-烯基-甲基-胺甲醯基]-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-環戊烷羧基}-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸乙酯 (95)

取化合物 35, 依據實例 39 說明之方法脫除第三丁酯。所得酸(850毫克, 1.56毫莫耳)、N-甲基己-5-烯基胺鹽酸鹽(380毫克, 2.5毫莫耳)與二異丙基乙基胺(2.3毫升, 13.4毫莫耳)溶於DMF(60毫升)中, 冷卻至0℃。30分鐘後, 添加HATU(0.76毫克, 2.0毫莫耳), 使燒瓶離開冰浴。以TLC追蹤反應。2小時後, 添加反應混合物至5%檸檬酸中, 以乙酸乙酯萃

取3次。有機相經硫酸鈉脫水與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法純化，產生標題產物(820毫克，82%)。

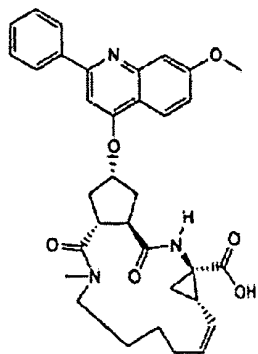
實例 96



17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(96)

取化合物 95(648毫克，1.01毫莫耳)溶於脫氣之二氯乙烷(500毫升)中。添加第二代赫達-格布觸媒(Hoveyda-Grubbs catalyst)(35毫克，0.055毫莫耳)，混合物於氬蒙氣下回流一夜。反應混合物於矽石上蒸發，經矽膠層析法純化(30% EtOAc之甲苯溶液→50% EtOAc之甲苯溶液)，產生純標題產物(230毫克，37%)。MS ($M+H^+$): 612.8

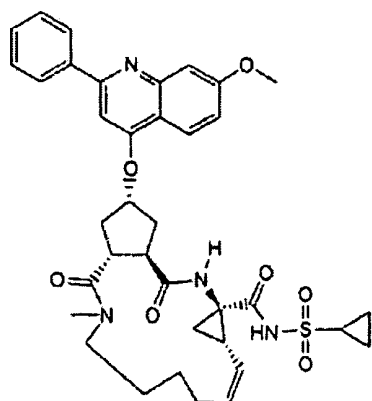
實例 97



17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯 (97)

取化合物96(260毫克, 0.42毫莫耳)溶於1,4-二噁烷(20毫升)中, 添加1.0 M氫氧化鋰(6.0毫升), 於室溫下攪拌混合物一夜後, 於60°C下6小時。添加混合物至5%檸檬酸中, 以乙酸乙酯萃取3次。有機相經硫酸鈉脫水, 與減壓蒸發。粗產物經矽膠層析法, 使用DCM與5% MeOH純化, 產生標題產物(130毫克, 53%)。MS (M+H): 584.7

實例 98

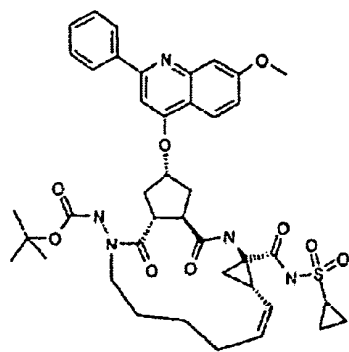


環丙烷磺酸[17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧基]-醯胺 (98)

取化合物97(58.3毫克, 0.1毫莫耳)、DMAP(18.3毫克, 0.15毫莫耳)與EDAC(38.7毫克, 0.2毫莫耳)溶於DMF(1.0毫升)中。於室溫下攪拌反應混合物一夜後, 添加環丙基磺醯胺(60.5毫克, 0.5毫莫耳)與DBU(76微克, 0.5毫莫耳)。於室溫下攪拌一夜後, 添加反應混合物至5%檸檬酸中, 以乙酸

乙酯萃取3次。有機相經硫酸鈉脫水與蒸發。所得殘質經矽膠層析法純化2次，產生標題產物(20毫克)。MS (M+H) 687.8。

實例 99

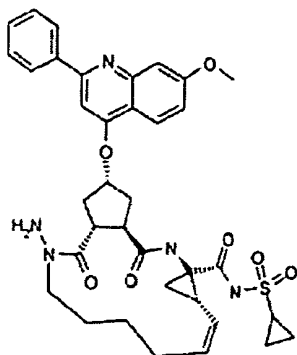


[4-環丙烷磺醯基胺基羰基-17-(7-甲氧基-苯基-喹啉-4-基氧)-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-13-基]-胺甲酸第三丁酯(99)

依據實例46與47說明之方法製備N'-亞己-5-烯-(E)-基-肼羧酸第三丁酯，但其中改用己-5-烯醇替代庚-6-烯-醇為起始物。依實例48說明之方法處理化合物35，但其中改用如上述之N'-亞己-5-烯-(E)-基-肼羧酸第三丁酯替代相應之庚-6-烯衍生物，然後依實例49說明之方法形成大環，依實例50說明方法水解乙酯，產生酸。所得酸(58毫克，0.0846毫莫耳)溶於無水DMF(7毫升)中，以1分鐘時間滴加DIEA。於室溫下攪拌溶液1小時後，添加含環丙基磺醯胺(41毫克，0.338毫莫耳)、DMAP(41.3毫克，0.338毫莫耳)與DBU(50微升，0.338毫莫耳)之無水DMF(1.5毫升)溶液。於室溫下攪拌溶液5天。溶液經EtOAc(50毫升)稀釋，以飽和NaHCO₃洗滌。水相經DCM萃取。合併之有機層脫水，濃縮，經HPLC

純化，產生標題化合物之白色固體(14.3毫克，0.018毫莫耳)，以HPLC測得之純度>95%， $M+H^+$ 788.3。

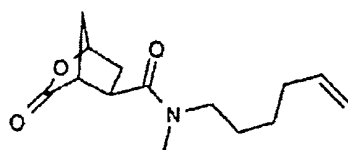
實例100



環丙烷磺酸[13-胺基-17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧)-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羰基]-醯胺三氟乙酸鹽(100)

取化合物99(2.4毫克，0.00304毫莫耳)保持在室溫下之TFA-DCM 1:2(3毫升)中60分鐘。添加甲苯(3毫升)。取樣本共同蒸發至乾，產生標題化合物(2.1毫克，0.0026毫莫耳)。以HPLC測得純度>95%。 $M+H^+$ 688.3。

實例101

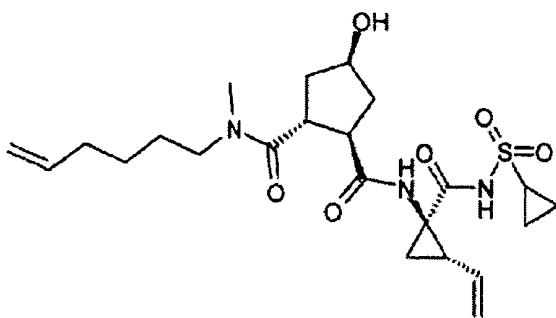


3-氧代基-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸己-5-烯基-甲基醯胺(101)

於氫蒙氣下，在冰浴中，在含HATU(2.17克，5.7毫莫耳)與N-甲基己-5-烯基胺鹽酸鹽(6.47毫莫耳)之5毫升DMF中添加含1R,4R,5R-3-氧代基-2-氧雜-雙環[2.2.1]庚烷-5-羧酸

(835.6毫克，5.35毫莫耳)之11毫升DMF後，添加DIEA(2.80毫升，16毫莫耳)。攪拌40分鐘後，於室溫下攪拌混合物5小時。蒸發溶劑，殘質溶於EtOAc(70毫升)中，以飽和NaHCO₃(10毫升)洗滌。水相經EtOAc(2×25毫升)萃取。合併有機相，以飽和NaCl(20毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，與蒸發。經急驟管柱層析法純化(150克矽膠，2/1 EtOAc-石油醚(PE)，以KMnO₄水溶液進行TLC檢測法，於4/1 EtOAc-PE中R_f 0.55)，產生化合物之黃色油狀物(1.01克，75%)。

實例 102

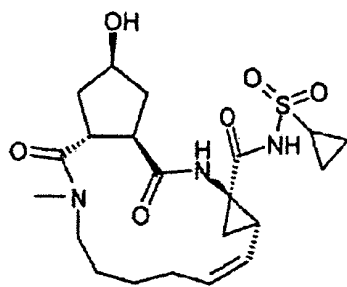


4-羥基氧環戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-環丙烷磺基胺基羧基-2-乙烯基環丙基)-磺胺]2-(己-5-烯基-甲基磺胺)(102)

添加LiOH溶液(0.15 M，53毫升，8毫莫耳)至冰浴中之內酯磺胺 101(996毫克，3.96毫莫耳)中，攪拌1小時。混合物經1 N HCl酸化至pH 2-3，蒸發，與甲苯共同蒸發數次，真空乾燥一夜。添加(1R,2S)-環丙烷磺酸(1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧基)磺胺鹽酸鹽(4.21毫莫耳)與HATU(1.78克，4.68毫莫耳)。混合物於氬蒙氣下之冰浴中冷卻，依序添加DMF(25毫升)與DIEA(2.0毫升，11.5毫莫耳)。攪拌30分鐘後，混合物於室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑後，殘質溶於EtOAc(120

毫升)中，依序經0.5 N HCl(20毫升)與飽和NaCl(2×20毫升)洗滌，經Na₂SO₄脫水。經急驟管柱層析法純化(200克YMC矽膠，2-4% MeOH之CH₂Cl₂溶液)，產生白色固體(1.25克，66%)。

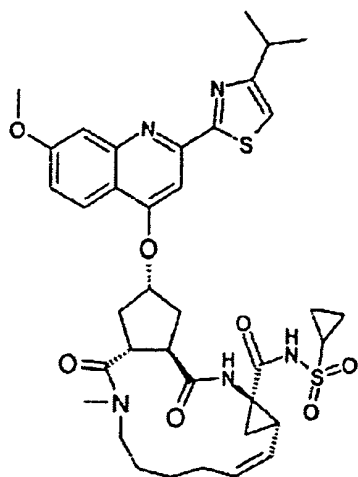
實例103



環丙烷磺酸(17-羥基-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羰基)-醯胺(103)

取環戊醇102(52.0毫克，0.108毫莫耳)溶於19毫升1,2-二氯乙烷中(使用前先通入氫氣)。添加溶於DCE(2×0.5毫升)中之第二代赫達-格布觸媒(6.62毫克，10毫耳%)。在綠色溶液中通入氫氣1分鐘。取等份(各4毫升)加至5支2至5-毫升之微波試管中。在最後一支試管中以溶劑潤洗添加0.8毫升。各試管經微波爐加熱(室溫至160℃，5分鐘)。合併所有等份，蒸發溶劑。經急驟管柱層析法純化(矽膠，3-7% MeOH之CH₂Cl₂溶液)，產生24.39毫克固體(於10% MeOH-CH₂Cl₂中之Rf 0.28，出現兩個點)。合併固體，取出9.66毫克樣本，進行第二次層析法(2-8% MeOH之EtOAc溶液)，產生乳色固體(23毫克)，含80%所需化合物(產率26%)。

實例104



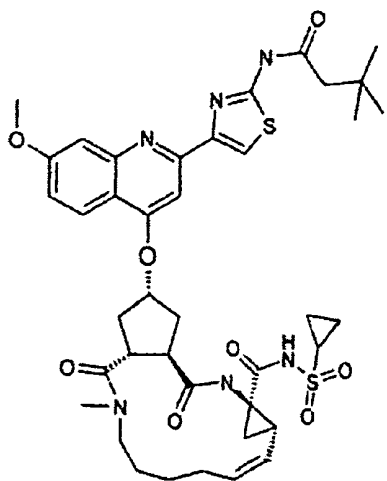
環丙烷磺酸{17-[2-(4-異丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羰基}-醯胺(104)

添加DIAD(22微升, 0.11毫莫耳)至冰浴中, 含複分解產物X(103(23毫克)、2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇(24毫克, 0.08毫莫耳)與PPh₃(30毫克, 0.11毫莫耳)之1毫升無水THF混合物中。於室溫下攪拌混合物一夜後, 蒸發。殘質(1.2毫升之1.5毫升MeCN溶液)經製備性HPLC純化(Hypercarb 7微升100×21.2毫米, 40%至99% MeCN水溶液, 10分鐘), 產生3.18毫克MV062308之乳色固體(產率13%)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 主要幾何異構物 0.99 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.37與1.38 (2d, J=7.0 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.90 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.06 (br, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 3H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.04 (m,

1H), 5.41 (br, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.16 (m), 7.58 (br), 8.02 (m), 10.92 (s, 1H)

實例 105



N-{4-[4-(4-環丙烷磺醯基胺基羰基-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6]十八碳-7-烯-17-基氧)-7-甲氧基-喹啉-2-基]-噻唑-2-基}-3,3二甲基丁醯胺(105)

依實例 104 說明之方法使用 4-羥基-7-甲氧基-2-[2-(2,2-二甲基丁醯基)胺基噻唑-4-基]喹啉處理化合物 103，產生標題化合物。

LCMS：滯留時間 2.30 分鐘，梯度 30%-80% B，3 分鐘(流速：0.8 毫升/分鐘，UV 220 nm，ACE C8 3×50 毫米；移動相 A 10 mM NH₄Ac 之 90% H₂O 溶液，B 10 mM NH₄Ac 之 90% ACN 溶液)，(M+1)⁺=807。

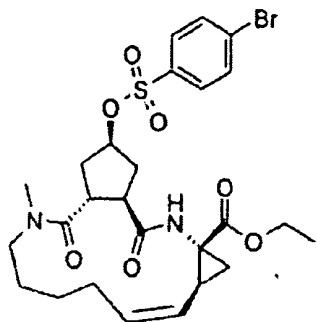
實例 106



●



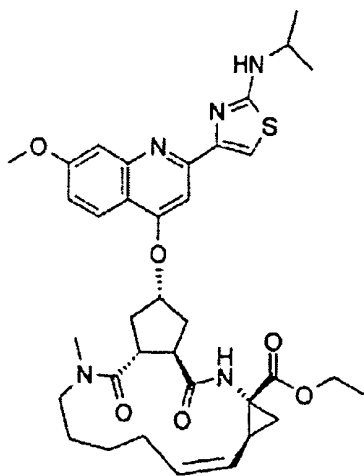
實例 108



17-(4-溴-苯磺酰基氧)-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3,0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(108)

取化合物 107(106 毫克, 0.169 毫莫耳)溶於二氯甲烷(40 毫升)中, 在溶液中通入氮氣脫氣 20 分鐘。添加第一代赫達-格布觸媒(10 毫克, 0.017 毫莫耳, 10 莫耳%), 混合物於氮蒙氣下回流一夜。反應混合物冷卻至室溫, 添加 MP-TMT 鈦清除劑(約 100 毫克), 攪拌 2.5 小時。過濾排除清除劑, 以 50 毫升二氯甲烷洗滌。所得溶液經旋轉蒸發法濃縮。粗產物經管柱層析法純化(EtOAc), 產生 61 毫克產物。產率 60%。

實例 109

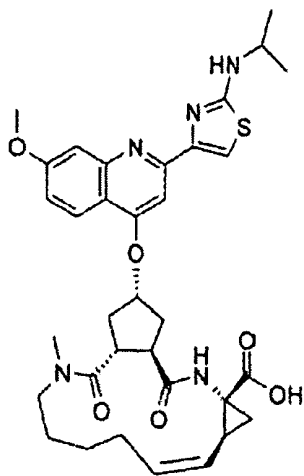


17-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]

十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(109)

取 2-(異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇(220 毫克, 0.7 毫莫耳)(依 WO 00/59929 之說明製備)溶於 7 毫升 NMP(N-甲基吡咯啉酮)中, 添加一匙 Cs_2CO_3 , 於 60°C 下攪拌 1.5 小時。然後添加化合物 108(150 毫克, 0.24 毫莫耳)。於 80°C 下攪拌反應混合物一夜。以氯仿稀釋, 以碳酸氫鈉、鹽水洗滌。水相再經氯仿回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水與蒸發。粗產物經製備性 HPLC(Gilson)純化($\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 65%), 產生 21 毫克產物(產率 13%)及 12 毫克異構物。

實例 110

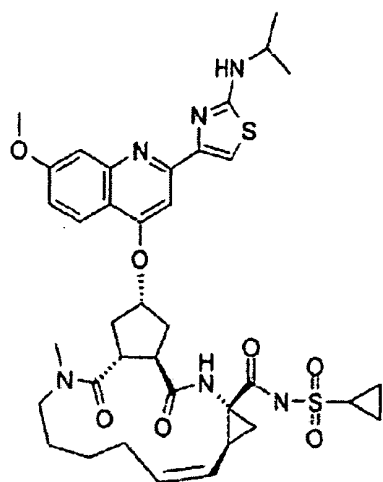


17-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]
十八碳-7-烯-4-羧酸(110)

在含酯 109(21 毫克, 0.031 毫莫耳)之 THF(0.2 毫升)與甲醇(0.3 毫升)混合物溶液中添加含 LiOH (4 毫克, 0.17 毫莫耳)之 0.15 毫升水溶液。所得混合物於 60°C 下攪拌 3.5 小時。冷卻

至室溫後，添加乙酸(30當量)。混合物與甲苯共同蒸發。殘質分溶於氯仿與水之間，水相經氯仿萃取3次，合併有機相，經硫酸鈉脫水與蒸發，產生20毫克純產物(產率99%)。

實例 111



環丙烷磺酸{17-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧]-13-甲基-2,14-二氧代基-3,13-重氮-三環[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羰基}醯胺(111)

取酸 110(20 毫克，0.15 毫莫耳)、DMAP(28 毫克，0.225 毫莫耳)與 EDAC(58 毫克，0.3 毫莫耳)溶於 DMF(1.5 毫升)。於室溫下攪拌反應混合物一夜後，添加環丙基磺醯胺(91 毫克，1.125 毫莫耳)與 DBU(114 微升，0.75 毫莫耳)。於室溫下攪拌一夜後，添加反應混合物至 5% 檸檬酸中，以氯仿萃取 3 次。有機相經硫酸鈉脫水與蒸發。所得殘質經製備性 HPLC 純化，產生標題產物(5.6 毫克)(產率 24%)。

分析法

本發明化合物宜採用習知之活體外(酵素)分析法或細胞培養分析法，分析其對抗黃熱病毒如：HCV 之 NS3 蛋白酶

之活性。

適用之分析法為揭示於EP 1043399之巴登史萊格複製子分析法(Bartenshlager replicon assay)。另一種複製子分析法說明於WO 03064416。

涉及抑制全長度C型肝炎NS3之合宜酵素分析法基本上說明於Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371。

簡言之，依Landro, 1997 Biochem 36 9340-9348說明之方法，在肽輔因子KKGSVVIVGRIVLSGK之存在下，以螢光光度計測定縮肽受質：Ac-DED(Edans)EEAbuψ[COO]ASK (DabcyI)-NH₂(AnaSpec, San José, USA)之水解作用。由酵素(1 nM)於緩衝液如：50 mM HEPES，pH 7.5、10 mM DTT、40%甘油、0.1%正辛基-β-D-葡糖苷中，與25 μM輔因子及抑制劑，在例如：30°C下培養10分鐘，此時添加受質，典型地，0.5 μM受質開始反應。抑制劑典型地溶於DMSO中，音波處理30秒並渦轉混合。測定期間之溶液通常保存在-20°C。

另一項酵素分析法說明於WO 0399316，其係採用HCV NS3/4A蛋白酶複合物FRET肽分析法。此活體外分析法之目的係測定本發明化合物對衍生自如下文說明之BMS、H77C或J416S菌株之HCV NS3蛋白酶複合物之抑制作用。此分析法顯示本發明化合物抑制HCV蛋白質水解活性之效力。

血清來自HCV-感染患者。由血清RNA經逆轉錄法-PCR(RT-PCR)所得DNA片段，使用依據其他基因型Ia菌株

之間同質性選拔之引子，經基因工程構築成HCV基因組(BMS菌株)之全長度cDNA模板。藉由測定整個基因組序列，可依據Simmonds等人之分類法(參見P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap與H Marsden, J. Clin, Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993))，將基因型Ia歸類為HCV單離株。其顯示非結構區NS2-5B之胺基酸序列與HCV基因型Ia(H77C)之同質性>97%，與基因型Ib(J4L6S)之同質性為87%。感染性純系H77C(Ia基因型)與J4L6S(Ib基因型)可得自R. Purcell (NIH)，其序列已公開於基因庫(Genbank)(AAB67036，參見Yanagi, M., Purcell. R.H., Emerson, S.U.與Bukh. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94 (16) 8738-8743 (1997); AF054247，參見Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H.與Bukhj, Virology 244 (1), 161 (1998))。

BMS、H77C與J4L6S菌株常用於製造重組體NS3/4A蛋白酶複合物。依據P. Gallinari等人(參見Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):562032, (1999))說明之方法，操作此等菌株中，編碼重組體HCV NS3/4A蛋白酶複合物(胺基酸1027至1711)之DNA。簡言之，在3' NS4A編碼區之3'-末端添加一個三個離胺酸之溶解尾端標記。將NS4A-NS4B裂解位置之P1位置上半胱胺酸(胺基酸1711)改為甘胺酸，以避免離胺酸標記物被蛋白質水解作用裂解。此外，採用PCR，在胺基酸位置1454上進行半胱胺酸改成絲胺酸之突變反應，以防止NS3

解螺旋酶功能部位中自溶性裂解。可選殖不同DNA片段至 pET21b細菌表現載體(Novagen)中，依據P. Gallinari等人說明之方法(參見Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8): 6758-69 (1998))加以修改，使NS3/4A複合物表現在大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 菌株 BL21(DE3)(Invitrogen)中。簡言之，於20℃下，以0.5 mM異丙基β-D-硫代吡喃半乳糖苷 (IPTG)誘發NS3/4A表現22小時。典型發酵法(10升)產生約80克濕細胞漿物。細胞再懸浮於溶胞緩衝液中(10毫升/克)(由25 mM N-(2羥基乙基)六氫吡啶-N'-(2-乙磺酸) (HEPES)，pH 7.5、20%甘油、500 mM氯化鈉(NaCl)、0.5% Triton-X100、1微克/毫升溶胞酶、5 mM氯化鎂(MgCl₂)、1微克/毫升Dnase I、5 mM β-氫硫基乙醇(BME)、蛋白酶抑制劑-乙二胺四乙酸(EDTA)游離型(Roche藥廠)組成)，均質化後，於VC下培養20分鐘。均質液經音波處理，於4℃與235000 g下超離心1小時而澄清。

添加咪唑至上澄液中，最終濃度為15 mM，調整pH至8。添加蛋白質粗產物萃取物至經緩衝液B(25 mM HEPES，pH 8 20%甘油、500 mM NaCl、0.5% Triton-X100、15 mM 咪唑、5 mM BME)預先平衡之氮川三乙酸鎳(Ni-NTA)管柱中。樣本添加之速率為1毫升/分鐘。以15倍管柱體積之緩衝液C(與緩衝液B相同，但其中改用0.2% Triton-X100)洗滌管柱。以5倍管柱體積之緩衝液D(與緩衝液C相同，但其中改用200 mM咪唑)溶離蛋白質。

收集含NS3/4A蛋白酶複合物之溶離份，加至經緩衝液D(25 mM HEPES, pH 7.5、20%甘油、300 mM NaCl、0.2% Triton-X100、10 mM BME)預先平衡之脫鹽管柱Superdex-S200。樣本添加速率為1毫升/分鐘。收集含NS3/4A蛋白酶複合物溶離份，濃縮至約0.5毫克/毫升。典型地以SDS-PAGE與質譜分析法判斷衍生自BMS、H77C與J4L6S菌株之NS3/4A蛋白酶複合物之純度超過90%。

該酵素通常保存在-80℃，使用前方於冰上解凍及於分析緩衝液中稀釋。用於NS3/4A蛋白酶分析法之受質宜為說明於Taliani等人之Anal. Biochem. 240(2):6067(1996)之RET S 1(共振能量轉移縮肽受質(Resonance Energy Transfer Depsipeptide Substrate); AnaSpec, Inc. cat# 22991)(FRET肽)。此肽之序列大體上以NS4A/NS4B天然裂解位置為主，但其中裂解位置改為酯鏈結替代醯胺鍵。由肽受質與三種重組體NS3/4A複合物中之一，於本發明化合物之存在或不存在下培養，採用Cytofluor Series 4000，實時測定反應產物所形成之螢光。適用之試劑如下：HEPES與甘油(最高純度)可得自GIBCO-BRL公司。二甲亞砜(DMSO)來自Sigma藥廠。β-氫硫基乙醇來自Bio Rad藥廠。

分析緩衝液：50 mM HEPES, pH 7.5；0.15 M NaCl；0.1% Triton；15%甘油；10 mM BME。受質：2 μM最終濃度(來自2 mM DMSO母液，保存在-20℃)。HCV NS3/4A Ia型(Ib)，2-3 nM最終濃度(來自5 μM含於25 mM HEPES, pH 7.5、20%甘油、300 mM NaCl、0.2% Triton-X100、10 mM

BME之母液)。對彼等效力在分析底限之化合物，可添加50微克/毫升BSA至分析緩衝液中及/或降低最終蛋白酶濃度至300 pM，以提高敏感性。

分析法宜在96-孔聚苯乙烯黑底盤(來自Falcon公司)上進行。各孔中包含25微升含NS3/4A蛋白酶複合物之分析緩衝液、50微升含本發明化合物之10% DMSO/分析緩衝液與25微升含受質之分析緩衝液。亦於相同分析盤上製備對照組(無化合物)。由酵素複合物與化合物或對照組溶液混合，典型地先混合1分鐘後，才添加受質開始反應。通常立即使用分光光度計，如：Cytofluor Series 4000(Perspective Biosystems)讀取分析盤讀數。該儀器宜設定在25°C下讀取340 nm之發射光與490 nm之激發光。通常追蹤反應約15分鐘。

抑制作用百分比可依下列公式計算

$$100 - [(dF_{inh}/dF_{con}) \times 100]$$

其中dF為曲線之線性範圍內之螢光變化。採用非線性曲線擬合法處理抑制作用-濃度數據，採用軟體如：Excel XI-擬合軟體，依公式：

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

計算50%有效濃度(IC₅₀)。酵素分析法宜採用螢光共振能量轉移(FRET)原理，針對HCV NS3絲胺酸蛋白酶所催化之NS4A/4B裂解過程產生光譜反應。典型地係採用激發光波長355 nm與發射光波長500 nm之連續螢光分析法測定活性。由NS3蛋白酶所催化裂解過程所提高螢光強度結果之10分鐘連續讀數決定初速率。

另一項酵素分析法可依下列方式進行：

材料

依Poliakov等人之"蛋白質表現與純化法(Protein Expression & purification)" 25 (2002) 363-371之說明製備重組體HCV NS3全長度酵素。NS4A輔因子之胺基酸序列宜為KKGSVVIVGRIVLSGK (可自商品取得)，通常製成10 mM DMSO母液。FRET-受質(Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu-ψ-[COO]Ala-Ser-Lys(DABCYL)-NH₂，MW1548.60可購自AnaSpec RET S1, CA. USA)，典型地製成1.61 mM DMSO母液。分等份(50微升/支試管)，應以鋁箔包裝，以防止直接照光，保存在-20℃下。

參考化合物-1，N-1725，序列為AcAsp-D-Gla-Leu-Ile-Cha-Cys，MW 830.95，可購自瑞士BACHEM藥廠，通常製成2 mM DMSO母液，分等份保存在-20℃下。

1 M HEPES緩衝液可購自Invitrogen公司，保存在20℃下。

甘油可購自Sigma藥廠，純度99%。

CHAPS，3-[(3-膽鹽胺基丙基)二甲基銨]-1-丙烷磺酸鹽：可購自Research Organics, Cleveland, OH44125, USA。MW614.90。

DTT，DL-二硫代蘇糖醇(Cleland試劑：DL-DTT)，純度99%，MW.154.2。保存：+4℃。

DMSO可購自法國SDS, 13124 Peypin。純度99.5%。

TRIS，超純度(參-(羥基甲基胺基甲烷)，可購自ICN Biomedicals公司。

氯化鈉，可來自KEBOlab AB。

N-十二碳烷基- β -D-麥芽糖苷，至少98%，可購自Sigma藥廠，保存在-20℃。

儀器

微滴定盤(白色臨床用滴定盤，ThermoLab Systems目錄編號9502890)

Eppendorf吸量管

Biohit吸量管，多劑量

Ascent螢光計，成對濾光片，激發光355 nm，發射光500 nm。

方法

實驗法

於DMSO中製備10 mM母液。試驗期間母液保存在室溫下，長期存放時，則置於-20℃下。

分析緩衝液A：

50 mM HEPES緩衝液，pH=7.5，40%甘油，0.1% CHAPS
保存法：室溫

10 mM DTT(分等份保存在-20℃下，每次實驗時趁新鮮添加)

分析緩衝液B：

25 mM TRIS pH 7.5，0.15 M NaCl，10%甘油，0.05%正十二碳烷基- β -D-麥芽糖苷

5 mM DTT(分等份保存在-20℃下，每次實驗時趁新鮮添加)

實驗順序：**反應緩衝液製法(一盤份量，100份反應)(緩衝液A)**

1. 製備9500微升分析緩衝液(HEPES，pH=7.5，40%甘油與0.1% CHAPS之去離子水溶液。添加DTT至最終濃度10 mM(每次實驗時新鮮製備))
2. 迅速解凍NS3蛋白酶
3. 添加13.6微升NS3蛋白酶與13.6微升NS4A肽，適當混合。混合物置於室溫下15分鐘。
4. 儘快將酵素母液置回液態氮或-80℃下。

反應緩衝液製法(一盤份量，100份反應)(緩衝液B)

5. 製備9500微升分析緩衝液(TRIS，pH=7.5，0.15 M NaCl，0.5 mM EDTA，10%甘油與0.05%正十二碳烷基 β -D-麥芽糖苷之去離子水溶液。添加DTT至最終濃度5 mM(每次實驗時新鮮製備))
6. 迅速解凍NS3蛋白酶
7. 添加27.2微升NS3蛋白酶與13.6微升NS4A肽，適當混合。混合物置於室溫下15分鐘。
8. 儘快將酵素母液置回液態氮或-80℃下。

抑制劑/參考化合物製法

取抑制劑於DMSO中製備一系列100倍稀釋液，至最終濃度10、1、0.1、0.01與0.001 μ M。100微升總反應體積中之最終DMSO濃度為1%。

取參考化合物N-1725於DMSO中製備一系列100倍稀釋液，至最終濃度120、60、30、15、7.5與3.75 nM。

每次操作時均需要8個酵素對照組孔。

空白組孔包含95微升緩衝液(沒有NS3 PR)，1微升DMSO與5微升受質。

FRET受質製法

以分析緩衝液稀釋受質母液(1.61 mM)成40 μ M操作溶液。避免曝露到光線。

分析法

使用96孔臨床用滴定盤，每孔總分析體積為100微升。

1. 添加95微升分析緩衝液至各孔中。
2. 添加1微升抑制劑/參考化合物。
3. 於室溫下預培養30分鐘。
4. 添加5微升40 μ M受質溶液(終濃度2 μ M)開始反應。
5. 在激發光=355 nm與發射光=500 nm下連續讀數20分鐘，每分鐘追蹤記錄提高之螢光量。
6. 畫出漸進曲線(線性範圍內，8-10個時間點)，由斜率決定各抑制劑濃度下之初速率。
7. 相對於各酵素對照組計算抑制%。

處理結果

其結果以指定濃度(篩選濃度)下之抑制%或 K_i 值(nM或 μ M)表示。

抑制%計算法：由NS3蛋白酶所催化裂解過程所提高螢光強度之連續10分鐘讀數決定初速率。在指定濃度下，由抑制劑相對於酵素對照組之斜率變化決定抑制%。

K_i 計算法：所有抑制劑均假設其依循競爭性抑制作用之

規則處理。

IC₅₀值係由一系列抑制劑濃度之抑制作用值計算。計算所得數值即用於下列公式：

$$K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m)$$

藉助於兩種計算程式：Grafit與Graphpad作圖。

如上述例舉之多種不同本發明化合物所展現之IC₅₀在1 nM至6.9 μM之範圍內，其ED₅₀在低於微莫耳濃度至微莫耳濃度範圍內。

抗藥性突變株抗性型態與速率

可採用複製子培養物於微滴定盤中決定抗性發展速率，並選拔抗藥性突變株。添加濃度約其ED₅₀之試驗化合物，每種濃度使用例如：8重覆。經過適當之複製子培養期後，測定上澄液或溶解細胞中蛋白酶活性。

依據下列方法進行培養物之傳代過程。在相對於未處理之感染對照組展現>50%蛋白酶活性之試驗化合物濃度(SIC，起始抑制劑濃度)下所產生之病毒可用於進行傳代產生新鮮複製子培養物。自8個重覆組中分別取出例如：15微升上澄液移至沒有試驗化合物之複製子細胞中(對照組)及含有相同濃度試驗化合物之細胞中，及另兩個分別含5倍濃度試驗化合物之細胞中(參見下表)。

當使病毒成份在最高無毒濃度(5-40 μM)下繁殖複製子(例如：以HCV蛋白酶活性測定)時，收集2至4個平行孔並擴增產生可供連續分析及交叉抗性之材料。

重點：

容許病毒生長

抑制病毒產生

				125×SIC
			125×SIC	25×SIC →
			25×SIC	5×SIC
		25×SIC	5×SIC →	無化合物
	25×SIC	5×SIC →	無化合物	
	5×SIC	SIC		
	SIC →	無化合物		
SIC →	無化合物			
傳代1	傳代2	傳代3	傳代4	傳代5

另一種分析對抗藥性突變株之活性之方法包括製備帶有獨特突變，可供如上述測定標準Ki之突變酵素。例如：WO 04/039970說明之構築法可自BILN-2061與VX-950之選拔壓力產生帶有155、56與/或168抗藥性突變株之HCV蛋白酶。然後採用此等構築體經基因工程法進入複製子載體中，置換野生型蛋白酶，藉以在細胞分析法中容易分析該化合物是否有活性對抗指定之抗藥性突變株。

P450代謝作用

本發明化合物藉由人類細胞色素系統P450之主要同功型所進行之代謝作用可在經人類細胞色素P450 cDNA (supersomes)(美國Gentest Corp. Woburn)轉感染且感染桿病毒之昆蟲細胞中測定。

由試驗化合物在濃度0.5、5與50 μM 下，於過度表現supersome之多種不同細胞色素P450同功型(包括CYP1A2+

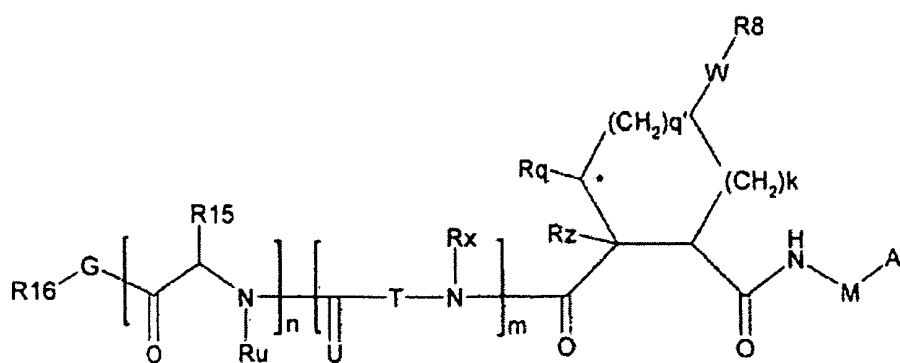
P450還原酶、CYP2A6+P450還原酶、CYP2C9-Arg 144+P450還原酶、CYP2C19+P450還原酶、CYP2D6-Val 374+P450還原酶與CYP3A4+P450還原酶)之存在下二重覆培養。培養物包含固定濃度之細胞色素P450(例如：50微微莫耳)，進行1小時。以UV HPLC層析法，測定母化合物之消失程度，決定該指定同功型在試驗化合物之代謝作用中之涉及程度。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



VI

97年1月28日

烷基環烷基；或 R^7 為 J；

$R^{7'}$ 為 H 或與 R^7 共同形成 C_3 - C_6 環烷基環，其可視需要經 $R^{7'a}$ 取代，其中：

$R^{7'a}$ 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_5 環烷基、 C_2 - C_6 烯基，其中任一者可視需要經鹵基取代；或 $R^{7'a}$ 為 J；

q' 為 0 或 1， k 為 0 至 3；

R_z 為 H，或與星號之碳形成烯烴鍵；

R_q 為 H 或為 C_1 - C_6 烷基；

W 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NRa}$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}-$ 或一鍵結；

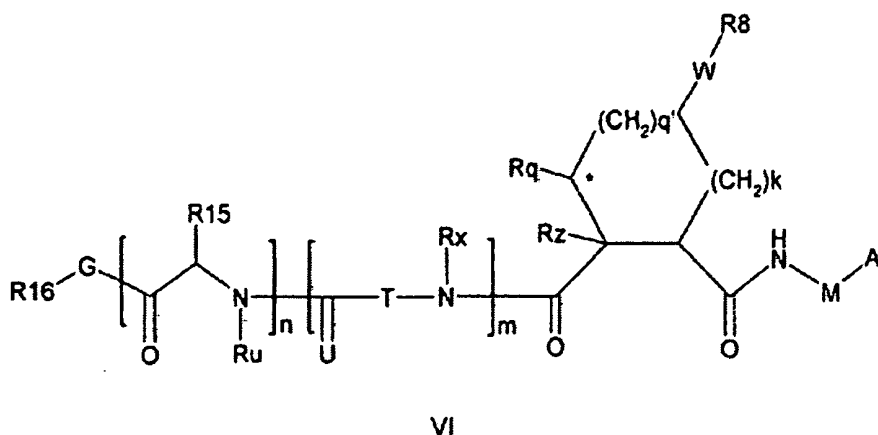
R^8 為包含 1 或 2 個分別具有 4 至 7 個環原子且分別具有 0 至 4 個分別獨立選自 S、O 與 N 之雜原子之飽和、部份飽和或不飽和環之環系，該環系可視需要與 W 間隔 C_1 - C_3 烷基；或 R^8 為 C_1 - C_6 烷基；其中任一 R^8 基團可視需要經 R^9 單取代、二取代或三取代，其中

R^9 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基、 $\text{NH}_2\text{CO}-$ 、 Y-NRaRb 、 Y-O-Rb 、 $\text{Y-C}(=\text{O})\text{Rb}$ 、 Y-(C=O)NRaRb 、 $\text{Y-NRaC}(=\text{O})\text{Rb}$ 、 Y-NHSOpRb 、 $\text{Y-S}(=\text{O})\text{pRb}$ 、 $\text{Y-S}(=\text{O})\text{pNRaRb}$ 、 $\text{Y-C}(=\text{O})\text{ORb}$ 與 $\text{Y-NRaC}(=\text{O})\text{ORb}$ ；其中該碳環基或雜環基部份基團可視需要經 R^{10} 取代；其中

R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、磺醯基、 $(C_1$ - C_3 烷基)磺醯基、 NO_2 、 OH 、 SH 、鹵基、鹵烷基、

十、申請專利範圍：

1. 一種式 VI 化合物：



其中

A 為 $C(=O)OR^1$ 或 $C(=O)NHSO_2R^2$ ，其中：

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

R^2 為 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

其中 R^2 為可視需要經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基、

$NH_2C(=O)-$ 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)pRb$ 、 $Y-S(=O)pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)Orb$ 與 $Y-NRaC(=O)ORb$ ；

Y 獨立為一鍵結或 C_1 - C_3 伸烷基；

Ra 獨立為 H 或 C_1 - C_3 烷基；

Rb 獨立為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基或 C_0 - C_3 烷基雜環基；

p 獨立為 1 或 2；

M為 $CR^7R^{7'}$ ；

Ru為H或 C_1-C_3 烷基；

R^7 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基、 C_3-C_7 環烷基或 C_2-C_6 烯基(其中任一者可視需要經1-3個鹵原子取代)，或胺基、-SH或 C_0-C_3 烷基環烷基；或 R^7 為J；

$R^{7'}$ 為H或與 R^7 共同形成 C_3-C_6 環烷基環，其可視需要經 $R^{7'a}$ 取代，其中：

$R^{7'a}$ 為 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_5 環烷基、 C_2-C_6 烯基，其中任一者可視需要經鹵基取代；或 $R^{7'a}$ 為J；

q' 為0或1， k 為0至3；

R_z 為H，或與星號之碳形成烯烴鍵；

R_q 為H或為 C_1-C_6 烷基；

W為 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NRa$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 或 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)NH-$ 或一鍵結；

R^8 為包含1或2個分別具有4至7個環原子且分別具有0至4個獨立選自S、O與N之雜原子之飽和、部份飽和或不飽和環之環系，該環系可視需要與W間隔 C_1-C_3 烷基；其中任一 R^8 基團可視需要經 R^9 單取代、二取代或三取代，其中 R^9 獨立選自下列各物組成之群中：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、可視需要經至多3個鹵素取代之 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 $NH_2C(=O)-$ 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)pRb$

、 $Y-S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 與 $Y-NRaC(=O)ORb$ ；其中該碳環基或雜環基部份基團可視需要經 R^{10} 取代；其中 R^{10} 為 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_6 烷氧基、可視需要經 C_1-C_6 烷基取代之胺基、磺醯基、 (C_1-C_3) 烷基磺醯基、 NO_2 、 OH 、 SH 、鹵基、鹵烷基、羧基、醯胺基或雜芳基；

R_x 為 H 或 C_1-C_5 烷基；或 R_x 為 J ；

T 為 $-CHR^{11}-$ 或 $-NRd-$ ，其中 Rd 為 H 、 C_1-C_3 烷基；或 Rd 為 J ；

R^{11} 為 H ，或 R^{11} 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基，其中任一者可經1至3個獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 NH_2CO- 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)_pRb$ 、 $Y-S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 、 $Y-NRaC(=O)ORb$ ；或 R^{11} 為 J ；

J 若存在時，為單一3至10員飽和或部份不飽和伸烷基鏈，其係自 $R^7/R^{7'}$ 環烷基延伸或自 R^7 所附接之碳原子延伸至 Rd 、 Rj 、 R_x 、 R_y 或 R^{11} 中之一，形成大環，該鏈中可視需要穿插1至3個獨立選自： $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{12}-$ 中之雜原子，其鏈中0至3個碳原子可視需要經 R^{14} 取代；其中；

R^{12} 為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 COR^{13} ；

R^{13} 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基；

R^{14} 獨立選自下列各物組成之群中： H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基、鹵基、胺基、氧代基、硫

代基與 C_1-C_6 硫烷基；

m 為 0 或 1； n 為 0 或 1；

U 為 O 或不存在；

R^{15} 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基，其中任一者可經 1 至 3 個獨立選自下列各物所組成群中之取代基取代：鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 $NH_2C(=O)-$ 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)pRb$ 、 $Y-S(=O)pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 與 $Y-NRaC(=O)ORb$ ；

G 為 $-O-$ 、 $-NRy-$ 、 $-NRjNRj-$ ；

Ry 為 H、 C_1-C_3 烷基；或 Ry 為 J；

其中一個 Rj 為 H，另一個 Rj 為 H 或 J；

R^{16} 為 H；或 R^{16} 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基，其中任一者可經鹵基、氧代基、腈、疊氮基、硝基、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳環基、 C_0-C_3 烷基雜環基、 NH_2CO- 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSOpRb$ 、 $Y-S(=O)pRb$ 、 $Y-S(=O)pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 、 $Y-NRaC(=O)ORb$ 取代；

或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 $R^{7'}$ 為 H 與 R^7 為正乙基、環丙基、甲基、環丁基、甲基或氫硫基、甲基，較佳為正丙基或 2,2-二氟乙基。
3. 如請求項 1 之化合物，其中 R^7 與 $R^{7'}$ 共同形成螺環丙基或螺

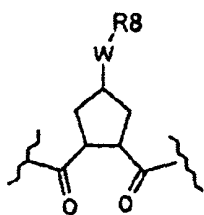
環丁基環，二者均可視需要經 $R^{7'a}$ 單取代或二取代，其中：
 $R^{7'a}$ 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_5 環烷基或 C_2 - C_6 烯基，其中任一者可視需要經鹵基取代；或 $R^{7'a}$ 為J。

4. 如請求項3之化合物，其中該環為經 $R^{7'a}$ 取代之螺環丙基環，其中：

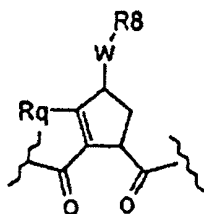
$R^{7'a}$ 為乙基、乙烯基、環丙基、1-或2-溴乙基、1-或2-氟乙基、2-溴乙烯基或2-氟乙基。

5. 如請求項1之化合物，其中 R^7 為J與 $R^{7'}$ 為H。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其如下列部份結構式：



7. 如請求項1至5中任一項之化合物，其如下列部份結構式：



8. 如請求項7之化合物，其中 R_q 為 C_1 - C_3 烷基。
9. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中m為0與n為0。
10. 如請求項9之化合物，其中G為 $-NR_y-$ 或 $-NR_jNR_j-$ 。
11. 如請求項10之化合物，其中 R_y 或其中一個 R_j 基團為J，因此形成大環化合物。
12. 如請求項9之化合物，其中 R^{16} 為H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。

13. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中m為1。
14. 如請求項13之化合物，其中U為O。
15. 如請求項13之化合物，其中T為-CHR¹¹-或-NRd-。
16. 如請求項15之化合物，其中R¹¹為C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基碳環基、C₀-C₃烷基芳基或C₀-C₃烷基雜芳基，其中任一者可視需要經下列基團取代：鹵基、胺基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆硫烷基、COOR¹⁴、羧基、(C₁-C₆烷氧基)羰基、芳基、雜芳基或雜環基，尤指其中取代基為羥基或COOR¹⁴。
17. 如請求項15之化合物，其中R¹¹為第三丁基、異丁基、環己基、苯基乙基、2,2-二甲基-丙基、環己基甲基、苯基甲基、2-吡啶基甲基、4-羥基-苯基甲基或羧基丙基，尤指第三丁基、異丁基或環己基。
18. 如請求項13之化合物，其中Rd、Rx或R¹¹中之一為J，因此形成大環化合物。
19. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中n為1。
20. 如請求項19之化合物，其中R¹⁵為C₁-C₆烷基或C₀-C₃烷基碳環基，其任一者可視需要經取代。
21. 如請求項20之化合物，其中R¹⁵為環己基、環己基甲基、第三丁基、異丙基或異丁基。
22. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中G為NRy或-NRjNRj-，其中Ry或一個Rj為H或甲基，另一個為H。
23. 如請求項22之化合物，其中R¹⁶為H、C₁-C₆烷基或5或6員雜環，尤指嗎啉、六氫吡啶或六氫吡嘧。
24. 如請求項22之化合物，其中R¹⁶為C₁-C₆烷基、C₀-C₃烷基

雜環基、 C_0 - C_3 烷基碳環基，其中任一者可視需要經羥基、鹵基、胺基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

25. 如請求項24之化合物，其中 R^{16} 為2-茚滿醇、茚滿基、2-羥基-1-苯基-乙基、2-噻吩甲基、環己基甲基、2,3-亞甲二氧基苯甲基、環己基、苯甲基、2-吡啶基甲基、環丁基、異丁基、正丙基或4-甲氧基苯基乙基。

26. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中W為 $-OC(=O)-$ 、 $-NRa-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 或 $-NHC(=O)-$ ；尤指 $-OC(=O)NH-$ 或 $-NH-$ 。

27. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中W為 $-S-$ 、一鍵結或尤指 $-O-$ 。

28. 如請求項26之化合物，其中 R^8 為可視需要經取代之 C_0 - C_3 烷基碳環基或可視需要經取代之 C_0 - C_3 -烷基雜環基。

29. 如請求28之化合物，其中 C_0 - C_3 烷基部份基團為亞甲基或較佳為一鍵結。

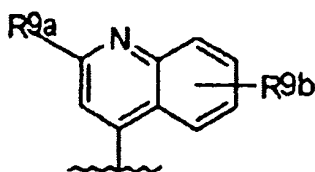
30. 如請求項26之化合物，其中 R^8 為 C_0 - C_3 烷基芳基或 C_0 - C_3 烷基雜芳基，其任一者可視需要經 R^9 單取代、二取代或三取代，其中：

R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 NO_2 、 OH 、鹵基、三氟甲基、胺基、醯胺基(其可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代)、 C_0 - C_3 烷基芳基、 C_0 - C_3 烷基雜芳基、羧基、芳基或雜芳基(其可視需要經 R^{10} 取代)；其中

R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(其可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代)、 C_1 - C_3 烷基醯胺、磺醯基 C_1 - C_3 烷基、 NO_2 、 OH 、鹵基、三氟甲基、羧基或

雜芳基。

31. 如請求項30之化合物，其中 R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、二- $(C_1$ - C_3 烷基)胺基、 C_1 - C_3 烷基醯胺、芳基或雜芳基，該芳基或雜芳基可視需要經 R^{10} 取代；其中 R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、單-或二- C_1 - C_3 烷基胺基、醯胺基、 C_1 - C_3 烷基醯胺、鹵基、三氟甲基或雜芳基。
32. 如請求項31之化合物，其中 R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基(其可視需要經 C_1 - C_3 烷基單取代或二取代)、醯胺基、 C_1 - C_3 烷基醯胺、鹵基或雜芳基。
33. 如請求項32之化合物，其中 R^{10} 為甲基、乙基、異丙基、第三丁基、甲氧基、氯、胺基(其可視需要經 C_1 - C_3 烷基單取代或二取代)、醯胺基、 C_1 - C_3 烷基醯胺或 C_1 - C_3 烷基噻唑基。
34. 如請求項30之化合物，其中 R^8 為1-萘基甲基、2-萘基甲基、苯甲基、1-萘基、2-萘基、或喹啉基，其中任一者可未經取代、經定義之 R^9 單取代或二取代。
35. 如請求項34之化合物，其中 R^8 為1-萘基甲基、或喹啉基，其中任一者可未經取代、經定義之 R^9 單取代或二取代。
36. 如請求項35之化合物，其中 R^8 為：



其中 R^{9a} 為 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷氧基；硫 C_1 - C_3 烷基；可視

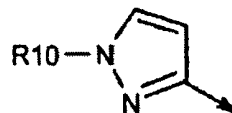
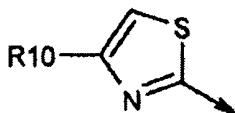
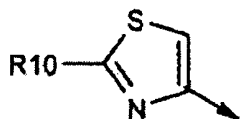
需要經 C_1-C_6 烷基取代之胺基； C_0-C_3 烷基芳基；或 C_0-C_3 烷基雜芳基、 C_0-C_3 烷基雜環基，該芳基、雜芳基或雜環可視需要經 R^{10} 取代，其中

R^{10} 為 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基 C_3-C_7 環烷基、 C_1-C_6 烷氧基、可視需要經 C_1-C_6 烷基單取代或二取代之胺基、醯胺基、 C_1-C_3 烷基醯胺；及

R^{9b} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、胺基、二(C_1-C_3 烷基)胺基、(C_1-C_3 烷基)醯胺、 NO_2 、OH、鹵基、三氟甲基、羧基。

37. 如請求項36之化合物，其中 R^{9a} 為芳基或雜芳基，其任一者可視需要經定義之 R^{10} 取代。

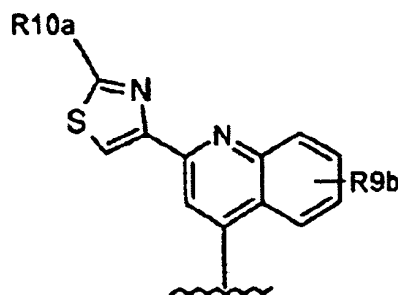
38. 如請求項37之化合物，其中 R^{9a} 係選自下列各物組成之群中：



其中 R^{10} 為 H、 C_1-C_6 烷基或 C_0-C_3 烷基環烷基、可視需要經 C_1-C_6 烷基單取代或二取代之胺基、醯胺基、(C_1-C_3 烷基)醯胺。

39. 如請求項37之化合物，其中 R^{9a} 為可視需要經取代之苯基，較佳為經 C_1-C_6 烷基取代之苯基； C_1-C_6 烷氧基；或鹵基。

40. 如請求項36之化合物，其中 R^8 為：

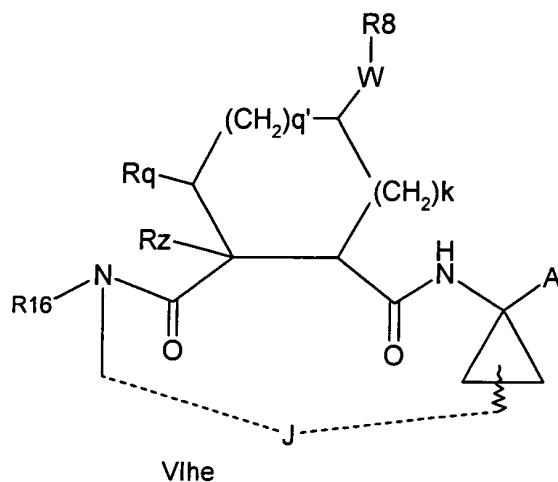


其中 R^{10a} 為 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_0 - C_3 烷基碳環基、可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基、醯胺基、(C_1 - C_3 烷基)醯胺、雜芳基或雜環基；及 R^{9b} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、胺基、二(C_1 - C_3 烷基)胺基、(C_1 - C_3 烷基)醯胺、 NO_2 、OH、鹵基、三氟甲基或羧基。

41. 如請求項 36 之化合物，其中 R^{9b} 為 C_1 - C_6 -烷氧基。
42. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^2 為可視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、可視需要經取代之 C_3 - C_7 環烷基或可視需要經取代之 C_0 - C_6 烷基芳基。
43. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^2 為甲基、環丙基或苯基。
44. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^1 為 H 或 C_1 - C_6 烷基。
45. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 J 為 3 至 8-員飽和或不飽和伸烷基鏈，其可視需要包含 1 至 2 個獨立選自： $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{12}-$ 中之雜原子，其中 R^{12} 為 H、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(=O)C_1$ - C_6 烷基。
46. 如請求項 45 之化合物，其中 J 為 4 至 7-員飽和或不飽和之全碳伸烷基鏈。
47. 如請求項 45 之化合物，其中 J 為飽和或單不飽和。

48. 如請求項45之化合物，其中J之結構可形成14或15個環原子之大環。

49. 如請求項1之化合物，其係為式VIhe，



其中

R^{16} 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_0 - C_3 烷基碳環基，其中任一者可經1或2個 $Y-O-Rb$ 取代；

其中

Y 為 C_1 - C_3 伸烷基；

Rb 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

J 為單一3至10員飽和或部份不飽和伸烷基鏈；

Rz 為氫；

Rq 為氫；

q' 為0，且 k 為1；

A 為 $C(=O)OR^1$ 或 $C(=O)NHSO_2R^2$ ，其中

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基碳環基、 C_0 - C_3 烷基雜環基；

R^2 為可視需要經取代之： C_1 - C_6 烷基或 C_0 - C_3 烷基碳環基；

W 為 -O- 或 -OC(=O)NH- ；

R^8 為 C_0 - C_3 烷基芳基或 C_0 - C_3 烷基雜芳基，其中任一者可視需要經 R^9 單取代、二取代或三取代，其中

R^9 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 NO_2 、OH、鹵素、三氟甲基、可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基或醯胺基、 C_0 - C_3 烷基芳基、 C_0 - C_3 烷基雜芳基、羧基、芳基或可視需要經 R^{10} 取代之雜芳基；其中

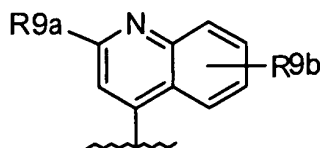
R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、可視需要經 C_1 - C_6 烷基單取代或二取代之胺基、 C_1 - C_3 烷基醯胺基、磺醯基 C_1 - C_3 烷基、 NO_2 、OH、鹵素、三氟甲基、羧基或雜芳基。

50. 如請求項 49 之化合物，其中 J 為單一 5 或 6 員飽和或部份不飽和伸烷基鏈。

51. 如請求項 49 或 50 之化合物，其中 J 具有一不飽和。

52. 如請求項 49 或 50 之化合物，其中 J 具有一與環烷基 R^7 官能基間隔一個碳原子之雙鍵，該環烷基 R^7 官能基在式 VIhe 化合物中係為環丙基。

53. 如請求項 49 或 50 之化合物，其中 R^8 為



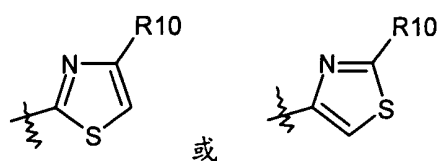
其中 R^{9a} 為 C_0 - C_3 烷基芳基、 C_0 - C_3 烷基雜芳基或 C_0 - C_3 烷基雜環基；該芳基、雜芳基或雜環基可視需要經 R^{10} 取代；其中 R^{10} 為 C_1 - C_6 烷基、經 C_1 - C_6 烷基單取代或雙取代之胺

基或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^{9b} 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；或

R^8 為 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基芳基，其中該芳基係可視需要經選自 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基雜環基與三氟甲基之 1 至 2 個取代基取代；及其中該 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基雜環基係可視需要經 R^{10} 取代。

54. 如請求項 53 之化合物，其中 R^{9a} 為

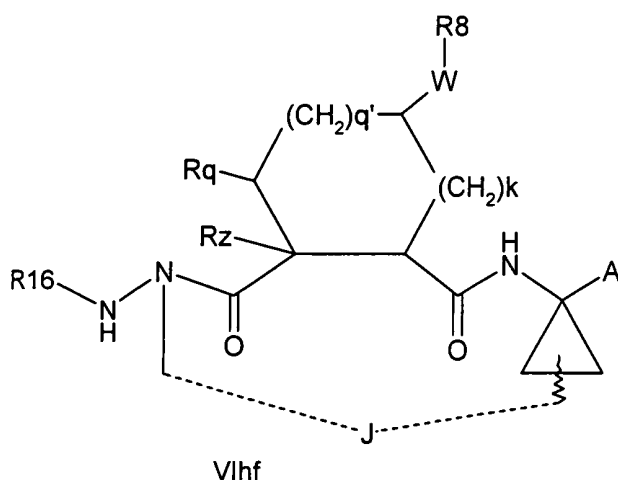


其中 R^{10} 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、胺基、經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基單取代或二取代之胺基。

55. 如請求項 49 或 50 之化合物，其中 A 為 $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^2$ 。

56. 如請求項 55 之化合物，其中 R^2 為可視需要經取代之甲基或可視需要經取代之環丙基。

57. 如請求項 1 之化合物，其係為式 VIhf，



其中

R^{16} 為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

J 為單一 3 至 10 員飽和或部份不飽和伸烷基鏈；

R_z為氫；

R_q為氫；

q'為0，且k為1；

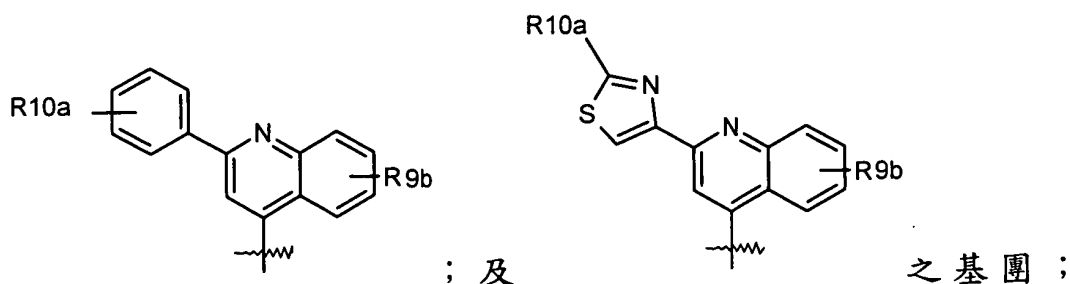
A為C(=O)OR¹或C(=O)NHSO₂R²，其中

R¹為氫或C₁-C₆烷基；

R²為可視需要經取代之C₁-C₆烷基或C₀-C₃烷基碳環基；

W為-O-；

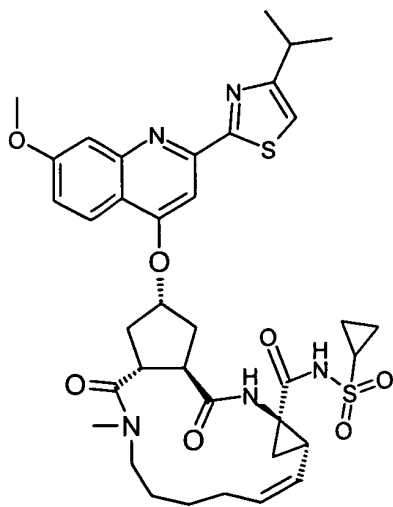
R⁸係選自



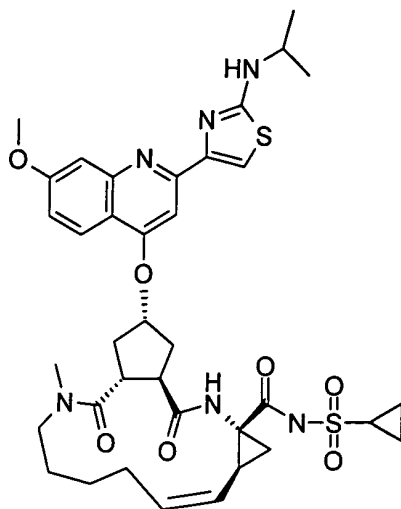
其中R^{10a}為氫或C₁-C₆烷基、經C₁-C₆烷基單取代或二取代之胺基；及

R^{9b}為C₁-C₆-烷氧基。

58. 如請求項1之化合物，其係為下式，



59. 如請求項1之化合物，其係為下式，



60. 如請求項8之化合物，其中R_q為甲基。

61. 如請求項41之化合物，其中R^{9b}為甲氧基。

62. 如請求項44之化合物，其中R¹為甲基、乙基或第三丁基。

63. 如請求項45之化合物，其中R¹²為甲基或乙基。

64. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至63中任一項所定義之化合物，及其醫藥上可接受之載劑。

65. 如請求項64之醫藥組合物，其另包含其他選自下列之HCV抗病毒劑：核苷類似物聚合酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、利巴菲林(ribavirin)與干擾素。

66. 如請求項1至5、49、50與57至59中任一項之化合物，其係用於醫療。

67. 一種如請求項1至63中任一項之化合物於製造預防或治療黃熱病毒感染(包括HCV感染)之醫藥品之用途。